

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRİPLE NEGATİF VE HER2 POZİTİF ADJUVAN VEYA  
NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERİ  
HASTALARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Yasin AYAR**

**UZMANLIK TEZİ Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA 2021**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Sercan Aksoy'a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve ilgi için ayrıca Uzm. Dr. Deniz Can Güven'in çalışmamın her aşamasındaki özverili yardımı için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen annem ve babama teőekkürü borç bilirim. Benim için zorlu olan bu süreci elinden gelenin fazlasını yaparak kolaylaştırmaya çalışan ve süreci mutlu bir Şekilde geçirmeme destek sağlayan sevgili eşim Rumeysa GüNDOğDU AYAR' a ve varlığıyla en büyük motive kaynağım olan biricik kızım RÜYA AYAR' a teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Ayar Y.Triple Negatif Ve Her2 Pozitif Adjuvan Veya Neoadjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarının Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021**

**Amaç:**Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir.Hastaların klinik ve patolojik özellikleri hem hastalık seyri üzerine hem de sağkalım üzerine etkilidir.Özellikle son yıllarda triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserinde neoadjuvan tedavi kullanımı artmaktadır.Bu çalışmada Her2 pozitif ve triple negatif meme kanseri hastalarının klinikopatolojik özelliklerini değerlendirmek ve bu parametrelerin sağkalım ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2000-2020 yılı tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri tanısı almış ve tedavi edilen 364 hasta dahil edilmiştir(203 Triple negatif-161 Her2 pozitif//250 adjuvan -114 neoadjuvan). Hastaların demografik özellikleri (yaş, tanı yaşı,menapozal durum), kemoterapi protokolleri, patolojik verileri (Patolojik yanıt durumu,ER/PR durumu, HER2 durumu),hematolojik – biyokimyasal verileri retrospektif olarak tıbbi kayıtlardan derlenmiştir. Hayatta kalma analizleri Kaplan-Meier analizleri kullanılarak yapıldı ve sağkalım sürelerinin karşılaştırmaları prognostik alt gruplar arasında log-rank testi kullanılarak yapıldı. **Bulgular:**Hastalar adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi grubu ve moleküler alt tiplere ayrılmıştır.Her2 pozitif adjuvan tedavi alan grupta genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım triple negatif gruba göre daha iyiydi( $p=0,027$ ).Patolojik tam yanıt (p CR) alınan hastalarda hastaliksız sağkalım daha uzundu( $0,025$ ).NLR (nötrofil/lenfosit oranı)–PLR(platelet /lenfosit oranı)-AGR(albumin/globulin oranı) paramtelerinin prognostik açıdan önemi ,sağkalım ilişkisini inceledik.3 parametre için de sağkalımla anlamlı ilişki saptamadık. Yüksek LDH değeri olan hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım daha kötüydü. **Sonuç:** NLR –PLR –AGR –LDH gibi birtakım inflamatuvar parametrelerinin neoadjuvan kemoterapi yanıtındaki rolü ve sağkalım için prognostik önemi olduğu çalışmalarda görülmüştür. Bizim çalışmamızda sadece LDH ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Meme 2 kanserinde tedavi yanıtını predikte edebilecek ve sağkalımı

etkileyebilecek bu ve benzeri parametrelerle ilişkili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, Nötrofil/lenfosit oranı, Platelet/lenfosit oranı, Genel ve hastalısız sağkalım

## **ABSTRACT**

**Ayar Y. Evaluation of clinico-pathological features of patients with triple negative and her2 positive breast cancer treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialty Thesis, ANKARA, 2021**

**Aim:** Breast cancer is the most frequently seen malignancy in women. Clinical and pathological features of patients have an effect on both the course and survival. Neoadjuvant therapy used for the treatment of triple negative and Her2 positive breast cancer is recently increasing. In current study, it is aimed to evaluate the clinical and pathological features of patients with Her2 positive and triple negative breast cancer and to investigate the relationship of those parameters with survival. **Methods:** A total of 364 patients diagnosed and treated with breast cancer in Hacettepe University Medical Faculty Oncology Department between date of 2000 to 2020 (203 triple negative – 161 Her2 positive/ 250 adjuvant – 114 neoadjuvant) included into the study. Demographic features (age, age at the diagnosis, menopause status), chemotherapy protocols, pathological data (pathological response status, ER/PR status, HER 2 status), hematologic and biochemistry data of patients were retrospectively gathered. Survival analyzes was achieved by using Kaplan Meier graphics and a Log-rank test was used while comparing the survival duration among prognostic subgroups. **Results:** Patients were separated both adjuvant and neoadjuvant chemotherapy groups and according to molecular subgroups. Both composite survival and disease free survival were higher in group whom were Her2 positive and adjuvantly treated than in group with triple negative ( $p=0.027$ ). Disease free survival was longer in patients whom a complete pathologic response (cPR) revealed ( $p=0.025$ ). We evaluated parameters of NLR (Neutrophil/Lymphocyte Ratio) – PLR (Platelet / Lymphocyte Ratio) – AGR (Albumin/Globulin Ratio) regarding their prognostic importance and their relationship with survival. We did not detected significant relevance of the three parameters with survival. Both composite survival and disease free survival was worse in patients with high LDH levels. **Conclusion:** In studies, some inflammatory parameters like NLR – PLR – AGR – LDH have been found to play roles in

chemotherapy response and to have prognostic importance for survival. Only LDH was detected to be significantly related in our study. More researchs with respect to parameters predicting the response to therapy and affecting survival in breast cancer are needed.

**Keywords:** Breast cancer, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet / Lymphocyte Ratio, Composite and disease free survival

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

|   |            |
|---|------------|
| <i>TEŞEKKÜR</i> .....                         | <i>ii</i>  |
| <i>ÖZET</i> .....                             | <i>iii</i> |
| <i>ABSTRACT</i> .....                         | <i>i</i>   |
| <i>İÇİNDEKİLER TABLOSU</i> .....              | <i>iii</i> |
| <i>ŞEKİLLER TABLOSU</i> .....                 | <i>v</i>   |
| <i>TABLolar LİSTESİ</i> .....                 | <i>vi</i>  |
| <i>KISALTMALAR</i> .....                      | <i>vii</i> |
| 1. <i>GİRİŞ VE AMAÇ</i> .....                 | <i>1</i>   |
| 2. <i>GENEL BİLGİLER</i> .....                | <i>4</i>   |
| 2.1. Meme kanseri.....                        | <i>4</i>   |
| i. Meme Anatomisi.....                        | <i>4</i>   |
| ii. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....         | <i>4</i>   |
| iii. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....        | <i>5</i>   |
| iv. Meme Kanseri Tanı-Tarama-Evrelleme.....   | <i>9</i>   |
| 1. Tanı yöntemleri ve tarama.....             | <i>9</i>   |
| 2. Evrelleme.....                             | <i>12</i>  |
| v. Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama..... | <i>14</i>  |
| vi. Prognostik faktörler.....                 | <i>17</i>  |
| vii. Meme Kanseri Tedavisi.....               | <i>18</i>  |
| 1. Cerrahi Tedavi.....                        | <i>19</i>  |
| 2. Radyoterapi.....                           | <i>20</i>  |
| 3. Sistemik tedavi.....                       | <i>21</i>  |
| a. Adjuvan Kemoterapi.....                    | <i>21</i>  |
| b. Neoadjuvan Kemoterapi.....                 | <i>23</i>  |
| 4. Endokrin Tedavi (Hormonal tedaviler).....  | <i>23</i>  |
| 5. Hedefe Yönelik Tedaviler.....              | <i>24</i>  |

|   |    |
|---|----|
| 3. <i>GEREÇ VE YÖNTEM</i> .....                         | 27 |
| 3.1. Hastalar.....                                      | 27 |
| 3.2. Çalışma Protokolü .....                            | 27 |
| 3.3. İstatistiksel Analizler .....                      | 29 |
| 3.4. Araştırmanın Etik Yönü .....                       | 29 |
| 4. <i>BULGULAR</i> .....                                | 30 |
| a. Demografik Veriler .....                             | 30 |
| b. Patolojik-Moleküler Verilerin Değerlendirilmesi..... | 30 |
| c. Sağkalım Analizleri.....                             | 32 |
| <i>TARTIŞMA</i> .....                                   | 53 |
| <i>Sonuçlar-Kısıtlılıklar</i> .....                     | 59 |



## ŞEKİLLER TABLOSU

|   |    |
|---|----|
| Şekil 1. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda genel sağkalım .....                                 | 32 |
| Şekil 2. Adjuvan tedavi alan hastalarda genel sağkalım .....                                    | 32 |
| Şekil 3. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda hastalıksız sağkalım .....                           | 33 |
| Şekil 4. Adjuvan tedavi alan hastalarda hastalıksız sağkalım .....                              | 34 |
| Şekil 5. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) genel sağkalım .....                | 35 |
| Şekil 6. Adjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) genel sağkalım .....                   | 36 |
| Şekil 7. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) hastalıksız sağkalım .....          | 37 |
| Şekil 8. Adjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) hastalıksız .....                      | 37 |
| Şekil 9. Adjuvan tedavi grubunda GSK-HSK 'ın evre ile ilişkisi .....                            | 38 |
| Şekil 10. Adjuvan tedavi alan TNBC grubunda EVRE-GSK-HSK ilişkisi .....                         | 39 |
| Şekil 11. Adjuvan tedavi alan HER2 + grubunda EVRE-HSK ilişkisi .....                           | 39 |
| Şekil 12. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı-genel sağkalım ilişkisi .....         | 43 |
| Şekil 13. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı- hastalıksız sağkalım ilişkisi .....  | 44 |
| Şekil 14. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik yanıt-genel sağkalım ilişkisi .....       | 44 |
| Şekil 15. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik yanıt-hastalıksız sağkalım ilişkisi ..... | 45 |
| Şekil 16. Kemoterapi rejimlerine göre sağkalım grafikleri .....                                 | 48 |
| Şekil 17. PLR- Sağkalım Grafikleri .....  | 50 |
| Şekil 18. LDH- Sağkalım Grafikleri .....  | 52 |

## TABLULAR LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi .....   | 10 |
| Tablo 2. Meme kanseri AJCC TNM evrelemesi (8.Baskı).....   | 12 |
| Tablo 3. Klinik Anatomik Evreleme.....   | 14 |
| Tablo 4. DSÖ Meme Kanseri Sınıflandırması 5. Baskı .....   | 15 |
| Tablo 5. Sık kullanılan kemoterapi rejimleri .....   | 23 |
| Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri .....   | 30 |
| Tablo 7. Histopatolojik verilerin değerlendirilmesi .....  | 31 |
| Tablo 8. Neoadjuvan- Adjuvan tedavi alanlarda (HER2 + ve TNBC) GSK .....   | 34 |
| Tablo 9. Neoadjuvan- Adjuvan tedavi alanlarda (HER2 + ve TNBC) HSK .....   | 36 |
| Tablo 10. HER2+ ve TNBC meme kanserinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan grupta evre –sağkalım ilişkisine ait P değerleri ..... | 39 |
| Tablo 11. Patolojik tam yanıt- klinik yanıt-GSK ilişkisi .....   | 42 |
| Tablo 12. Patolojik tam yanıt- klinik yanıt-HSK ilişkisi .....   | 43 |
| Tablo 13. HER2 pozitif Neoadjuvan tedavi alan grupta Hormon Reseptör Durumu- PCR İlişkisi.....                                   | 45 |
| Tablo 14. NLR –GSK ve HSK ilişkisi.....  | 46 |
| Tablo 15. AGR –GSK ve HSK ilişkisi .....   | 47 |
| Tablo 16.Adjuvan-Neoadjuvan Tedavi Alanlarda Olay Sayısının rejimlere göre Dağılımı..  | 48 |
| Tablo 17. PLR- Genel Sağkalım Ve Hastalısız Sağkalım İlişkisi.....   | 49 |
| Tablo 18. LDH- Genel Sağkalım Ve Hastalısız Sağkalım İlişkisi.....   | 51 |

## KISALTMALAR

|          |   |
|----------|---|
| ABD      | Amerika Birleşik Devletleri                   |
| AC       | Doksorubisin-siklofosfamid                    |
| AGR      | Albumin Globulin oranı                        |
| AJCC     | Amerikan Birleşik Kanser Komitesi             |
| ATM      | Ataksi Telenjektazi Mutated                   |
| BI-RADS  | Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi    |
| BRCA     | Breast Cancer Gene                            |
| CALGB    | Kanser ve Lösemi Grup B                       |
| CDH1     | Cadherin-1                                    |
| CHEK2    | Checkpoint kinase- 2                          |
| CMF      | Siklofosfamid- metotreksat- Fluorourasil      |
| CRP      | C Reaktif Protein                             |
| DCIS     | Duktal Karsinoma İn-Situ                      |
| DSÖ      | Dünya Sağlık Örgütü                           |
| EBCTCG   | Early Breast Cancer Trialists Colloborative   |
| Group    |   |
| EGFR     | Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü             |
| ER       | Östrojen Reseptörü                            |
| ESR1     | Östrojen Reseptör 1                           |
| FDA      | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                 |
| FGFR4    | Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü            |
| FISH     | Floresan İn –Situ Hibridizasyon               |
| FOXA1    | Forkhead Box A1                               |
| GA       | Güven Aralığı                                 |
| GATA3    | GATA Binding Protein 3                        |
| GLOBOCAN | Global Burden Of Disease Cancer Collaboration |
| GSK      | Genel Sağlıkım                                |
| HER2     | İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2    |
| HRT      | Hormon Replasman Tedavisi                     |
| HSK      | Hastalıksız Sağlıkım                          |
| İİAB     | İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi                |
| LCIS     | Lobüler Karsinoma İn-Situ                     |
| LDH      | Laktat Dehidrogenaz                           |
| LHRH     | Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon     |
| LVI      | Lenfovasküler İnvazyon                        |
| MAP3KI   | Mitogen-activated Protein Kinase Kinase       |
| Kinase 1 |   |
| MDM-2    | Mouse Double Minute 2                         |

|          |  |
|----------|--|
| MKC      | Meme Koruyucu Cerrahi                        |
| MRG      | Manyetik Rezonans Görüntüleme                |
| NCCN     | Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı          |
| NIH      | National Institutes Of Health                |
| NLR      | Nötrofil Lenfosit Oranı                      |
| OR       | Odds Oranı                                   |
| ÖBS      | Ölüm Bildirim Sistemi                        |
| PALB2    | Partner And Localizer Of BRCA2               |
| PCR      | Patolojik Tam Yanıt                          |
| PD-ECGF  | Platelet Kaynaklı Endotelial Hücre Büyüme    |
| Faktörü  |  |
| PDGF     | Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü             |
| PLR      | Platelet Lenfosit Oranı                      |
| PMRT     | Post Mastektomi Radyoterapi                  |
| PR       | Progesteron Reseptörü                        |
| PTEN     | Phosphatase and Tensin Homolog Gene          |
| SBRT     | Stereotaktik Vücut Radyoterapisi             |
| SEER     | Sürveyans Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar      |
| Programı |  |
| SERM     | Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü        |
| SLNB     | Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi                 |
| STK11    | Serine / threonine kinase 11                 |
| TAC      | Dosataksel-Doksorubisin- Siklofosfamid       |
| TC       | Dosataksel - Siklofosfamid                   |
| T-DM1    | Trastuzumab- Emtansine                       |
| TGF-B    | Transforming Growth Factor Beta              |
| TMRT     | Tüm Meme Radyoterapisi                       |
| TNBC     | Triple Negatif Meme Kanseri                  |
| TNM      | Tümör- lenf Nodu- Metastaz                   |
| USG      | Ultrasonografi                               |
| USPSTF   | United States Preventive Services Task Force |
| VEGF     | Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü           |
| XBP1     | X-box-binding protein 1                      |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser ve kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1). Dünya'da da meme kanseri GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2,3 milyon yeni vaka ile akciğer kanserini geçerek ilk sıraya yerleşmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında 253.465 kadın meme kanseri tanısı alırken, 42.617 kadın ise meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2). GLOBOCAN Türkiye verilerine göre 2020 yılında 24.175 kadın meme kanseri tanısı alırken 7.161 kadın ise meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (3). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan 2016 yılına ait kanser istatistik verilerine göre meme kanserinin kadınlarda yaşa göre standardize hızının 45.6/100.000 olduğu belirtilmiştir (4).

Meme kanserinde tedavi seçimini ve prognoz durumunu ER, PR, HER2 reseptörlerinin ekspresyonu etkilemektedir (5). Meme kanseri bu reseptörlerin ekspresyonuna göre moleküler olarak 4 alt gruba ayrılır. Bu gruplar: Luminal A (ER, PR pozitif -HER2 negatif), Luminal B (ER, PR pozitif -HER2 negatif veya pozitif), HER 2 zengin(ER, PR negatif -HER2 pozitif) ve Bazal benzeri 'dir. ( ER, PR negatif -HER2 negatif -Triple negatif) (6). Bir çalışmada moleküler alt tiplerin dağılımına bakıldığında: Hormon reseptör pozitif -HER2 negatif %70, HER2 pozitif -hormon reseptör negatif veya pozitif %15-20, triple negatif %13-15 olarak bulunmuştur (7). Triple negatif, bazal benzeri, Luminal B tiplerinin erken nüks riski Luminal A tipine göre daha fazladır (8). Luminal tipler diğerlerine kıyasla daha uzun sağkalım süresine sahipken, bazal benzeri ve HER2 pozitif tipler ise kemoterapiye daha duyarlıdır (9).

Metastatik olmayan meme kanseri için tedavide temel hedefler meme ve bölgesel lenf nodlarındaki tümörün çıkarılması ve metastatik nüksü önlemektir. Meme kanserinde lokal tedavi cerrahi rezeksiyon ve postoperatif radyoterapiden oluşur. Sistemik tedavi ise preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) veya kombine tedaviyi kapsar (10).

Neoadjuvan sistemik tedavi meme kanseri yanında kolorektal kanser, özefagus kanseri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, mide kanserinde de kullanılmaktadır (11-14). Neoadjuvan tedavi erken evre meme kanseri, inflamatuvar meme kanseri, inoperabl kanseri operabl hale dönüştürmek ve tümörün evresini küçültmek için iyi bir tedavi seçeneğidir (15). Neoadjuvan tedavinin cerrahi ile kür sağlanabilecek hastaların tedavisinde gecikme, hastalığın evresinin net anlaşılabilmesi, yanıt sonrası daha az agresif cerrahi yapılması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (16). Adjuvan tedavinin amacı ise mikrometastazları tedavi etmek ve kontrol altına almaktır (17). Sistemik adjuvan tedavinin yıllık hastalık nüksünü %24, meme kanserine bağlı mortaliteyi %15, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14.9 oranında azalttığı bulunmuştur (15).

Kanserde sistemik inflamatuvar yanıtın prognostik değeri birçok çalışmada değerlendirilmiştir (16). Kanser ilişkili inflamasyon birçok kanserin sağkalım ve progresyonu üzerine etkilidir (17). Nötrofil, lenfosit, trombosit, Nötrofil /lenfosit oranı (NLR), Trombosit /lenfosit oranı(PLR), albumin, globulin, albumin/globulin oranı (AGR), LDH, CRP gibi faktörler sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren belirteçlerdir. Bu belirteçlerin meme kanseri ve diğer kanser türlerinde sağkalımla ilişkisi, neoadjuvan kemoterapi yanıtına etkisi, prognostik önemi birçok çalışmada incelenmiştir (18,19,20). Bu parametrelerin periferik kandan elde edilmesi kolay, ucuz ve hızlıdır.

Meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi giderek daha fazla kullanılmaktadır (21). Neoadjuvan tedavi alan meme kanseri hastalarının yaklaşık %22 'sinde patolojik tam yanıt (pCR) ulaşılır (22). Patolojik tam yanıt meme dokusunda ve aksiller lenf nodunda rezidüel invaziv kanser bulunmaması olarak tanımlanmaktadır. Patolojik tam yanıt ulaşılan hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım daha iyidir (23).

Son yıllarda özellikle neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıtı predikte eden faktörlerle ilgili çalışmalar artmaktadır. Tedavi başlangıcında pCR ulaşabilecek hastaları önceden kestirebilmek önemlidir ve kişisel tedavi planı çizilmesine yardımcı olabilir. Böylece hastaların sağkalımına verilen tedavinin daha fazla katkısı olabilir ve yan etki yönetimi daha kolay olabilir. Biz de çalışmamızda TNBC ve

HER2 pozitif meme kanseri hastalarının klinikopatolojik özelliklerini ve sağkalım ilişkisini, bu faktörlerin prognostik önemini araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Meme kanseri**

#### **i. Meme Anatomisi**

Meme deri, subkutan doku ve meme dokusundan oluşur. Meme dokusu epitelyal ve stromal komponentlerden oluşmaktadır. Meme kitlesinin %10-15'sini epitelyal komponentler oluştururken geri kalan kısım stromal kısımdır. Her meme fibröz bağ doku ile desteklenen 15-20 lobdan oluşurken her lob ise 20-40 lobülden oluşur. Loblar arası boşlukta ise yağ dokusu bulunur. Memenin beslenmesi internal mammarian arter ve lateral torasik arterden olur. Memenin lenfatik drenajının yaklaşık %95 'i aksiler lenf nodlarına, geri kalanı internal mammarian lenf nodlarına olur (5).

#### **ii. Meme Kanseri Epidemiyolojisi**

Kanser her ülkede önde gelen mortalite nedenlerindedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 değerlendirmelerine göre, 183 ülkenin 112'sinde kanser 70 yaş öncesi mortalitenin birinci veya ikinci nedenidir ve 23 ülkede ise mortalitede üçüncü veya dördüncü neden olarak yer almaktadır. 2020 yılında dünyada 19.3 milyon yeni kanser tanısı konulurken 9.9 milyon insan kanser nedeniyle ölmüştür (2).

Meme kanseri 2020 yılında yapılan global kanser değerlendirme raporunda en sık tanı konulan kanserdir (toplam vakaların %11,7'si), bunu akciğer (% 11,4), kolorektal (% 10,0), prostat (% 7,3) ve mide (% 5,6) kanserleri takip etmektedir. Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin(toplam kanser ölümlerinin % 18,0'ı) başlıca nedenidir, bunu kolorektal (% 9,4), karaciğer (% 8,3), mide (% 7,7) ve meme (% 6,9) kanserleri izlemektedir. Meme kanseri 2,3 milyon yeni vaka ile tüm kanser vakalarının% 11,7'sini oluşturmaktadır ve akciğer kanserini geride bırakarak ilk



sıraya yerleşmiştir.685.000 ölümle dünya çapında kanser ölümlerinin önde gelen beşinci nedenidir (2).

Meme kanserinin 2020 yılı dünya geneli insidansı ve mortalitesi sırayla 100.000 kadında 47.8 ve 13.6 'dır (2). Meme kanseri insidans ve mortalite oranları ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre farklılık göstermektedir (26). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2018 yılında ülkemizde kadınlarda meme kanseri sıklığı 45.6/100.000 olarak saptanmıştır. Ülkemizde Batı ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nde meme kanseri sıklığı sırasıyla 50/100.000 ve 20/100.000 olarak saptanmıştır. Bölgeler arasındaki farkın, yaşam tarzı değişikliğinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (27).

### iii. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri oluşumunda çevresel ve genetik birçok faktör rol almaktadır. Meme kanseri ile ilgili risk faktörleri 'değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri' olarak iki kısımda incelenebilir (28).

**Değiştirilemez Risk Faktörleri:** Cinsiyet, yaş, ırk, genetik yatkınlık, ailede meme kanseri öyküsü, meme dansitesinin yüksek olması, benign meme hastalıkları, erken menarş-geç menopoz (28).

**Değiştirilebilir Risk Faktörleri:** Parite durumu, emzirme, diyet, obezite, azalmış fiziksel aktivite, alkol kullanımı, iyonize radyasyon, hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı (28).

**Cinsiyet:** Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın cinsiyettir. Kadınlarda meme kanseri erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha fazla görülmektedir. Her 8 kadından biri yaşamı boyunca meme kanserine yakalanırken bu oran erkeklerde 883 'de birdir (29).

**Yaş:** Kadınlarda meme kanseri insidansı ve mortalite oranları yedinci dekada kadar yaşla birlikte artmaktadır (30). Bir kadının meme kanserine yakalanma riski 30 yaşında 1/1523, 40 yaşında 1/173 iken 55 yaşında 1/30 'dur (31). Meme kanserine

bağlı 10 yıllık ölüm olasılığı 40 yaşındaki bir kadında %0.2, 80 yaşında %1 iken yaşam boyu bu oran %2.6 'dır (32).

**İrk:** Meme kanseri insidans ve mortalite oranları ırk ve etnik kökene bağlı değişiklik göstermektedir. Genel olarak meme kanseri insidansı beyaz ırkda daha fazla olsa da 40 yaş altında non-hispanik siyahlarda insidans daha fazladır. Mortalite oranı ise non-hispanik siyahlarda her yaşta daha fazladır. Amerikan Kanser Derneğinin 2019 kanser istatistik raporunda non-hispanik beyazlarda meme kanseri insidansı 100.000 kadında 130.8, non-hispanik siyahlarda 100.000 kadında 126.7 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte mortalite oranı non-hispanik siyahlarda 100.000 kadında 28.4 ile en yüksek düzeyde iken, Asya ve pasifik adalı 100.000 kadında 11.5 ile en düşük düzeydedir (30).

**Genetik Yatkınlık-Kalıtsal defektler:** BRCA1, BRCA2 ve TP53 genlerindeki patolojik mutasyonlar, artmış meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. 30 yaşından önce meme kanseri teşhis edilen kadınlarda yapılan bir çalışmada aile öyküsü olanların yaklaşık yarısında BRCA1, BRCA2, TP53 mutasyonları saptanırken ailesel öyküsü olmayanların %10'undan azında bu mutasyonlar saptanmıştır (33). Ailesel PTEN mutasyonu (Cowden sendromu) olan hastalarda da erken meme kanseri riski artmıştır (34). CDH1, STK11, ATM, CHEK2, PALB2 genelerindeki mutasyonlarında meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir (35).

**Ailede meme kanseri öyküsü:** Meme kanseri için aile öyküsü olması kanıtlanmış önemli risk faktörlerindedir. Ancak meme kanseri olan hastaların sadece %5 - 10'unda kalıtsal mutasyonlar ve yatkınlık mevcuttur. Birinci derece yakınında meme kanseri olan kadınlarda risk 1.5-3 kat artmıştır (36). Aile öyküsü; meme kanseri olan akraba sayısı, etkilenen akrabaların yakınlık derecesi, tanı yaşına bağlı olarak farklı sonuçlar doğuran heterojen bir risk faktörüdür. Meme kanseri olan kadınların yaşam boyunca kontralateral memede kanser gelişme olasılığı %2-11 olarak bulunmuştur. Ailede meme kanseri öyküsü olması, lobuler histoloji ile beraber bilateral meme kanseri riskini artırmaktadır (37).

**Meme dansitesinin yüksek olması:** Meme dansitesinin yüksek olması meme kanseri için risk faktörüdür. Meme dansitesi yaş, postmenopozal hormon replasman

tedavisi kullanımı ve genetik faktörlerden etkilenebilir. Meme dansitesi %75 'in üzerinde olan kadınların meme dansitesi %10'un altında olan kadınlara kıyasla meme kanseri riski 4.7 kat artmıştır. Dens meme mamografi ile hastalık tespitini zorlaştırır ve kanser hastaları geç tanı alabilir (38).

**Benign meme hastalıkları:** Fibroadenom, kistler, fibrokistik hastalık, papillom, atipi içeren ve atipi içermeyen duktal hiperplazi bu sınıf içerisinde yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda atipi içeren hastalarda meme kanseri riskinin 4-5 kat arttığı, atipi içermeyen hastalarda bu riskin 1.5-2 kat arttığı görülmüştür (39).

**Erken menarş–Geç menopoza:** Menarş yaşı meme kanseri için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Genel olarak bakıldığında meme kanseri riski menarşın geciktiği her yıl için %10-20 oranında azalmaktadır. Yapılan çalışmalar menopoza geç girmenin meme kanseri riskini artırdığını göstermiştir. 55 yaş ve üstünde menopoza giren kadınlarda, 45 yaş ve üstünde menopoza giren kadınlara göre meme kanseri riski yaklaşık 2 kat daha fazladır (40). Östrojene maruziyet süresi arttıkça meme kanseri riski artmaktadır.

**Parite durumu:** Erken yaşta gebelik ve multiparite meme kanseri riskini azaltmaktadır. Meme kanseri riski ilk doğumunu 30 yaş ve sonrasında yapan kadınlarda 20 yaş ve öncesinde ilk doğumunu yapan kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır (40).

**Emzirme:** Emzirmenin uzun zamandır meme kanserine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Emzirme gebelik sonrası ovulatuvar siklusun başlamasını geciktirir ve östrojene maruziyeti azaltır. Emzirme ile meme kanseri riskindeki azalmanın etkisinin premenopozal dönemde daha belirgin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (41). İki çalışmada 15 ay ve daha fazla emzirmenin premenopozal ve postmenopozal meme kanseri riskini azalttığı belirtilmiştir. Meme kanseri riskinde premenopozal dönemde %35, postmenopozal dönemde ise %30 azalma olduğu belirtilmiştir (42).

**Diyet:** Gıdalar ve meme kanseri ilişkisini inceleyen çok sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Batı tarzı diyeti temsil eden kırmızı et, hayvansal yağ ve rafineri karbonhidrat tüketiminin artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Akdeniz diyetini temsil eden meyve, sebze, kepekli tahıllar ve liften zengin

beslenmenin ise meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (43). Soya proteini ve soya ürünlerinin de meme kanseri riskini azalttığı düşünülmekte ve soyadan zengin beslenen ülkelerde meme kanseri sıklığı daha az bulunmuştur (44). Antioksidanlar (A vitamini, C vitamini, E vitamini, Selenyum) ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. A vitamininin kısmen koruyucu olduğu düşünülse de daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (45).

**Obezite:** Özellikle postmenopozal kadınlarda obezite meme kanseri riskini artırmaktadır (46). Postmenopozal kadınlarda artan riskin dolaşımında artan östrojen seviyelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Obezite ile meme kanserindeki riskin zayıf bireylere kıyasla 1.5-2 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (47).

**Alkol Kullanımı:** Artmış alkol kullanımının meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Bir çalışmada günde bir bardak ve üzerinde (10-40 gr) alkol tüketen kadınlarda hiç kullanmayanlara göre %26 artmış meme kanseri riski tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada her 10 gr/gün artmış alkol tüketiminin riski %9 artırdığı görülmüştür (48).

**Fiziksel aktivite:** Artmış fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltmaktadır. 139 çalışmanın incelendiği bir meta analizde artmış fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür [OR; 0,78 (% 95 GA 0,76-0,81)] (49).

**Hormon replasman tedavisi –oral kontraseptif kullanımı:** Kombine östrojen ve progesterin içeren hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır (50). Birçok çalışmada premenopozal oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini artırdığı görülmüştür (40).

**İyonize radyasyon:** İyonize radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini artırır bu risk özellikle genç yaşta maruziyet olduğunda daha belirgindir. 30 yaş öncesi Hodgkin lenfoma tedavisi gören kadınlarda genel popülasyona göre meme kanseri riski 6 kat artmıştır. Bu risk ön planda lenfoma hastalarında alınan radyasyona bağlanmıştır (51).

#### iv. Meme Kanseri Tanı-Tarama-Evreleme

##### 1. Tanı yöntemleri ve tarama

ABD 'deki meme kanserlerinin yarısından fazlası tarama sonucu mamografi ile tespit edilirken, yaklaşık üçte biri ise meme kitle ile başvuru sonucunda tanı almaktadır (52). Memede kitle en sık görülen belirtidir. Palpabl aksiller kitle, meme başı akıntısı, meme başı çekintisi, ağrı, meme asimetrisi, meme cildinde eritem, portakal kabuğu görünümü daha az görülen belirtilerdir (10). ABD'deki meme kanserlerinin %62 'si tanı sırasında memede sınırlıyken yaklaşık %31'inin bölgesel lenf nodlarına yayılım gösterdiği tespit edilmiştir. Tanı anında meme kanserlerinin %6 'sı ise metastatiktir (10).

Memede ağrı, kitle, meme başı şikâyetleri ve cilt değişikliği olan ve pozitif tarama mamografisi olan kadınların uygun tanısal değerlendirmeye alınması gerekir. Meme kanseri teşhisi klinik muayene, görüntüleme ve iğne biyopsisinden oluşur (53). Bu tanısal değerlendirme dikkatle yapılarak memenin benign hastalıkları dışlanmalı ve gereksiz cerrahinin önüne geçilmelidir.

Meme görüntülemesinde mamografi, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG ) kullanılan başlıca yöntemlerdir. Mamografi meme kanseri saptanması ve teşhisinde birinci basamak radyolojik yöntem olmaya devam etmektedir (54). Mamografi tarama ve tanısal amaçlı yapılmaktadır. Asemptomatik kadınlarda klinik bulgu ortaya çıkmadan meme kanserini saptayarak meme kanserinden ölümlerin azalmasını sağlayabilen tek kanıtlanmış görüntüleme yöntemi tarama mamografisidir (55). Yapılan çalışmalarda mamografi ile taranan 50 yaş ve üzeri kadınlarda 14 yıllık gözlemede meme kanseri mortalite oranında %22 azalma olduğu, 40-49 yaş arası kadınlarda ise %15 azalma olduğu saptanmıştır (56). Tarama mamografisi ile saptanan ve/veya klinik bulgu veren meme patolojilerinin değerlendirilmesi amacıyla tanısal mamografi kullanılmaktadır (55). Tanısal mamografinin duyarlılığı (%85-93) tarama mamografisine göre daha yüksektir. Tanısal mamografi ile tespit edilen tümörlerin boyutları ve nod pozitif olma ihtimalleri tarama mamografisi ile tespit edilenlere göre daha fazladır (54).

Meme kanserlerinin yaklaşık %10 'luk kısmı palbe edilmesine rağmen mamografide tespit edilemeyebilir. Yine dens memelerde mamografinin duyarlılığı %68 'lere kadar düşmektedir (54). Ailesinde meme kanseri öyküsü olan 50 yaş altındaki kadınlarda mamografik duyarlılığın %68.8'e düştüğü çalışmalarda gösterilmiştir (56).

Meme USG'nin meme kanseri taramasında mortaliteyi azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur (56). Ancak meme USG 'nin dens meme dokusuna sahip kadınlarda meme kanserini yakalamadaki etkisi üzerine çok fazla çalışma mevcuttur. Bu nedenle genç kadınlarda ve dens memeye sahip kadınlarda USG tercih edilmektedir. Modena ve ACRIN 6666 çalışmalarında tek başına mamografi duyarlılığı %78 olarak bulunurken, mamografi ve USG birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık sırasıyla %97 ve %91 olarak saptanmıştır (55).

Meme MRG mamografi ile karşılaştırıldığında meme kanserinin saptanmasında daha duyarlıdır ve meme yoğunluğundan etkilenmemektedir. Bu nedenle dens memeye sahip kadınlarda daha etkili bir radyolojik yöntemdir (57). BRCA mutasyonu olanlar, birinci derece akrabasında BRCA mutasyonu olup test edilmemiş olanlar ve meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca %20-25 olan kişilere yıllık MRG tarama önerilmektedir (58).

Memedeki lezyon görüntülemeler ile saptandıktan sonra Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) 'ne göre raporlanmaktadır. Tablo 1'de BI-RADS değerlendirme sistemi görülmektedir (59).

**Tablo 1. BI-RADS Değerlendirme Sistemi**

| Kategori | Değerlendirme  | Yönetim   | Kanser olasılığı       |
|----------|--|---|------------------------|
| 0        | Tam olmayan değerlendirme, ek yöntemlere ihtiyaç var | Ek görüntüleme ve önceki muayeneler ile karşılaştırma için geri çağırın | N/A                    |
| 1        | Negatif  | Rutin mamografik tarama   | Malignite olasılığı %0 |
| 2        | Benign bulgular                                      | Rutin mamografik tarama   | Malignite olasılığı %0 |
| 3        | Olası Benign bulgular                                | Kısa süreli takip (6 ay)  | > 0%, ≤ 2%             |
| 4        | Şüpheli bulgular                                     | Doku tanısı –   | >%2, <%95              |

|   |                                  |  |       |
|---|----------------------------------|--|-------|
|   |                                  | biyopsi önerilir.                              |       |
| 5 | Büyük olasılıkla Malign bulgular | Doku tanısı – biyopsi önerilir.                | ≥% 95 |
| 6 | Biyopsi ile kanıtlanmış malign   | Klinik olarak uygun olduğunda cerrahi eksizyon | N/A   |

Memede görüntüleme yöntemleriyle tanımlanan malign olasılıklı ve şüpheli lezyonlardan histopatolojik tanıya gidilmesi gerekmektedir. Bunun için ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB), kalın iğne biyopsi, vakum yardımcı biyopsi ve açık cerrahi biyopsi teknikleri ile örnekleme yapılmalıdır. Günümüzde minimal invaziv olması, perkutan uygulanabilmesi, kolay ve ucuz olması nedeniyle perkutan iğne biyopsileri açık cerrahi biyopsinin yerini almıştır. Perkütan iğne biyopsilerinin USG, MRG ve mamografi ile desteklenerek görüntüleme eşliğinde yapılması başarı şansını artırmaktadır (27,60).

Meme kanseri önemli bir sağlık problemidir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser ve kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Meme kanseri tarama ile erken tanı konabilen kanserler içerisinde yer almaktadır. Erken tanı en önemli avantajı ise mortalite ve morbiditeyi azaltmasıdır. Meme kanseri taraması için yaş, aile öyküsü ve risk faktörlerine göre farklı rehberlerde farklı öneriler yer almaktadır.

Amerikan Kanser Cemiyeti'nin 2015 rehberine göre meme kanseri öyküsü olmayan, erken yaşta göğse radyoterapi almayan ve genetik mutasyon olmayan 40-54 yaş arası kadınlarda yıllık, 54 yaş sonrasında ise iki yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir. Aynı rehberde 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olduğu sürece taramaya devam edilmesi önerilmektedir (61). USPSTF (United States Preventive Services Task Force) önerilerine göre 40-49 yaş arasında bireysel değerlendirme ve yüksek riskli olanlarda taramaya başlanması, 50-74 yaş arası iki yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir (62). Kanada kılavuzu 40-49 yaş arasında tarama önermezken, 50-69 yaş arasında 2-3 yılda bir mamografi ile tarama önermektedir (63). Ülkemizde ise 40-69 yaş arasında 2 yılda bir mamografi ile tarama önerilmektedir (64).

## 2. Evreleme

Meme kanseri tanısı konulan hastalarda tedaviye başlanmadan önce klinik olarak evreleme gerekmektedir. TNM evreleme sistemi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 1959 yılında tanımlanmıştır. Evreleme sistemi hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisine karar vermede kullanılır. T primer invaziv tümör boyutunu, N bölgesel lenf nodu tutulumunu, M uzak metastaz varlığını göstermektedir. Tablo 2’de 2017’de AJCC tarafından yayınlanan TNM evreleme sisteminin 8.versiyonu görülmektedir (27, 65).

**Tablo 2. Meme kanseri AJCC TNM evrelemesi (8.Baskı)**

| Meme Kanseri TNM Evrelemesi -2017 -8.Baskı   |
|--|
| <b>Primer Tümör –T</b>   |
| <p><b>TX-</b> Primer tümör değerlendirilemiyor.<br/><b>T0-</b> Primer tümörle ilgili kanıt yok.<br/><b>Tis (DKİS)-</b> Duktal karsinoma in situ<br/><b>Tis (Paget)-</b> İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv lobüler karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı<br/><b>T1-</b> Tümörün en büyük çapı <math>\leq 20</math> mm<br/>    <b>T1mi-</b> Tümörün en büyük çapı <math>\leq 1</math> mm<br/>    <b>T1a-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 1</math> mm ama <math>\leq 5</math> mm (<math>&gt;1-1.9</math> mm’e kadar herhangi bir ölçümü 2’ye yuvarlayın)<br/>    <b>T1b-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 5</math> mm ama <math>\leq 10</math> mm<br/>    <b>T1c-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 10</math> mm ama <math>\leq 20</math> mm<br/><b>T2-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 20</math> mm ama <math>\leq 50</math> mm<br/><b>T3-</b> Tümörün en büyük çapı <math>&gt; 50</math> mm<br/><b>T4-</b> Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.<br/>    <b>T4a-</b> Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.<br/>    <b>T4b-</b> İnflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik uydu nodül ve/veya ödem (peau d’orange dahil)<br/>    <b>T4c-</b> T4a ve T4b birlikteliği<br/>    <b>T4d-</b> İnflamatuvar karsinom</p> |
| <b>Klinik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu –Cn</b>  |
| <p><b>Cn</b><br/><b>cNX-</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.<br/><b>cN0-</b> Bölgesel lenf nodu tutulumu yok (görüntüleme veya klinik muayene ile).<br/><b>cN1-</b> İpsilateral aksiller seviye I ve II’de hareketli lenf nodları<br/>    <b>cN1mi-</b> Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm’den büyük ama 2 mm’den küçük)</p>  |



**cN2-** İpsilateral aksiller seviye I ve II’de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz

**cN2a-** İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları

**cN2b-** Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz

**cN3-** Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

**cN3a-** İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı

**cN3b-** İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı

**cN3c-** İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

### **Patolojik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu-pN**

#### **pN**

**pNX-** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

**pN0-** Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri

**pN0 (i+)-** Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm’i geçmeyen izole kanser hücre kümesi

**pN0 (mol+)-** Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok.

**pN1-** Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar

**pN1mi-** Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm’den büyük ama 2 mm’den küçük)

**pN1a-** En az 1 metastazın 2 mm’den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı

**pN1b-** İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz

**pN1c-** pN1a ve pN1b kombinasyonu

**pN2-** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz

**pN2a-** Aksiller 4-9 lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm’den büyük tümör varlığı)

**pN2b-** Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskopik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu

**pN3-** 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II’de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3’den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları

**pN3a-** 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm’den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz

**pN3b-** cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a

**pN3c-** İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

### **Uzak Metastaz –M**

**M0-** Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok

**cM0 (i+)-** Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması

**M1-** Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)

Hastanın TNM evreleme sistemine göre hangi evrede olduğu Tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3. Klinik Anatomik Evreleme**

| Evre    | TNM                     |
|---------|-------------------------|
| Evre 0  | Tis N0M0                |
| Evre 1A | T1N0M0                  |
| Evre 1B | T0-1 NmicM0             |
| Evre 2A | T0-1N1M0 ya da T2N0M0   |
| Evre 2B | T2N1M0 ya da T3N0M0     |
| Evre 3A | T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0 |
| Evre 3B | T4N0-2M0                |
| Evre 3C | T1-4N3M0                |
| Evre 4  | T1-4N0-3M1              |

#### **v. Histopatolojik ve Moleküler Sınıflama**

Meme kanseri patolojik kriterlere göre yapılan histolojik bir tanımlamadır. Meme kanseri genel olarak invaziv karsinom ve in situ karsinom olarak ayrılır. İn situ karsinom, duktal karsinoma in situ (DCIS) ve lobuler karsinoma in situ (LCIS) olarak iki alt başlıkta incelenir. DCIS sıklığı toplum tabanlı mamografik taramalarda meme kanserinin %20-25'ni oluşturmaktadır. Benign kor biyopsilerde LCIS insidansı %0.5-3.6 olarak saptanmıştır. En yaygın meme kanseri histolojisi invaziv duktal karsinomdur (%50-75), takiben invaziv lobuler karsinom (%5-15) ve diğer nadir histolojik tiplerdir (27,33,66,67,68).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tümör sınıflandırması 5.baskısı 2019 yılında yayımlanmıştır. 5. baskıdan alınan meme kanseri invaziv ve non-invaziv karsinom sınıflaması Tablo-4’de gösterilmiştir (69).

**Tablo 4. DSÖ Meme Kanseri Sınıflandırması 5. Baskı**

| Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi                  |
|---|
| Atipik lobüler hiperplazi                     |
| Lobüler karsinoma in situ                     |
| Klasik lobüler karsinoma in situ              |
| Florid lobüler karsinoma in situ              |
| Pleomorfik lobüler karsinoma in situ          |
| Duktal Karsinoma İn Situ (DCIS)               |
| İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom |
| DKİS, düşük nükleer dereceli                  |
| DKİS, orta nükleer dereceli                   |
| DKİS, yüksek nükleer dereceli                 |
| İnvaziv Meme Karsinomları                     |
| İnfiltratif duktal karsinom                   |
| Onkositik karsinom                            |
| Lipidden zengin karsinom                      |
| Glikojenden zengin karsinom                   |
| Sebase karsinom                               |
| Lobüler karsinom                              |
| Tubuler karsinom                              |
| Kribriform karsinom                           |
| Müsinöz adenokarsinom                         |
| Müsinöz kistadenokarsinom                     |
| Memenin invaziv mikropapiller karsinomu       |
| Apokrin adenokarsinom                         |
| Metaplastik karsinom                          |

Meme kanseri gen ekspresyon profiline göre 4 moleküler alt tipe ayrılmaktadır. Bu moleküler gruplar: Luminal A, Luminal B, Bazal benzeri (Triple negatif) ve HER2

zengin tipten oluşmaktadır. Bu moleküler alt tipler arasında insidans, tedavi yanıtı, sağ kalım, hastalık progresyonu ve görüntüleme özellikleri açısından farklılıklar bulunmaktadır (70,71).

Luminal tümörler ön planda östrojen reseptörü ekspresyonu ile karakterizedir. Luminal tümörler alt tipler içinde en yaygın grubu oluşturmaktadır. Luminal A invaziv meme kanserlerinin %30-40'ını oluştururken, Luminal B %20-30'unu oluşturmaktadır. Luminal A tipinde gen profili incelendiğinde PIK3CA, MAP3KI, GATA3, FOXA1 mutasyonları, yüksek ESR1, XBP1 ekspresyonu bulunmaktadır. Luminal B tipinde ise TP53, PIK3CA mutasyonları, Cyclin D1, MDM2 amplifikasyonu, ATM kaybı bulunmaktadır (70,71).

Luminal A tipinde immünohistokimyasal profile bakıldığında ER-pozitifliği, yüksek PR ekspresyonu ( $\geq\%20$ ), Her2 -negatifliği ve düşük KI-67 indeksi görülmektedir. Luminal B tipinde ise ER-pozitifliği, daha düşük PR ekspresyonu ( $<\%20$ ), Her2-negatifliği ve daha yüksek KI-67 indeksi ( $>\%14$  veya  $-\%20$ ) görülmektedir. Birkaç çalışma luminal A tipini luminal B tipinden ayırmada %14 lük Ki-67 değerini cut-off değer olarak göstermiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu sınır %20 olarak değiştirilmiştir (70,71,72,73).

Luminal A ve luminal B tipini birbirinden ayırmak önemlidir çünkü luminal B tümörü daha agresif tedavi gerektirir. Tüm alt tipler değerlendirildiğinde luminal A tipi en iyi prognoza sahiptir, luminal B tip ise daha kısa genel sağkalım ve hastalısız sağ kalım ile ilişkilidir. Luminal tipler mamografide genelde kalsifikasyonun eşlik etmediği düzensiz kitleler olarak tespit edilir. Luminal A tipinde daha az lenf nodu tutulumu varken luminal B tipinde genelde tanı anında aksiler tutulum mevcuttur (70,71).

HER-2 zengin tip invaziv meme kanserlerinin %12-20'sini oluşturmaktadır. HER-2 zengin tipte gen profili incelendiğinde HER2 amplifikasyonu, TP53, PIK3CA mutasyonları, yüksek EGFR, FGFR4 ekspresyonu ve yüksek genomik instabilite görülmektedir. HER-2 zengin alt tipte ER ve PR reseptör negatif veya pozitif olan fenotipler vardır. HER-2 pozitif meme kanserleri HER-2 negatif meme kanserlerine göre daha kötü prognoza sahiptir ancak anti-HER-2 tedavilerinin gelişmesiyle

sonuçlar daha iyi hale gelmiştir. Populasyon bazlı çalışmalar ve retrospektif çalışmalar analiz edildiğinde HER-2 aşırı ekspresyonunun kötü diferansiasyon, yüksek dereceli tümörler ve lenf nodu tutulumu, rölatif kemoterapi direnci ile ilişkili olumsuz bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (70,71,74).

Bazal benzeri (triple negatif) tip invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15-20 'sini oluşturur. Bazal benzeri tip immünhistokimyasal olarak incelendiğinde ER negatif, PR negatif ve HER2 negatiftir. Triple negatif alt tipte diğer moleküler alt tiplere göre prognoz daha kötüdür. Triple negatif tümörler sıklıkla tanı anında büyüktür ve yüksek nüks oranı, yüksek grade 'e sahiptir. Yapılan çalışmalarda nüksün daha çok ilk 1-3 yıl içinde olduğu görülmüştür (70,71).

#### **vi. Prognostik faktörler**

Çok sayıda çalışmada meme kanserinin uzun dönem sağ kalımını etkileyen prognostik faktörler incelenmiştir. Aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve bunları içeren TNM evrelemesi en önemli prognostik faktörler olarak görülmektedir. Bununla birlikte yaş, tümörün histolojik tipi ve derecesi, lenfovasküler invazyon(LVI) varlığı, hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyon durumu, mitotik indeks meme kanserinde sağ kalımı etkileyen diğer prognostik faktörlerdir (5,75,76).

Meme kanseri 5 yıllık sağ kalımı hastalığın evresinden çok fazla etkilenmektedir. 1989 yılı ulusal kanser veri tabanından elde edilen verilere göre 5 yıllık sağ kalım oranı Evre I hastalar için %87, Evre IIA için %78, Evre IIB için %68, Evre IIIA için %51 ve Evre IIIB için %42 olarak bulunmuştur (76).

Lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerdendir. Tutulan lenf nodu sayısı arttıka prognoz kötüleşmektedir. Nod pozitif hastalarda nodal tutulum olmayanlara göre mortalite 4-8 kat daha fazla saptanmıştır. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanında, 5 yıllık genel sağkalım nod negatif hastalar için %92, 1-3 pozitif aksiller lenf nodu olanlar için %81 iken 4 ve daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda %57 olarak saptanmıştır. Yine 10 veya daha fazla tutulmuş aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda 1-3 aksiller lenf nodu tutulmuş hastalara göre 10 yıl içinde %70 daha fazla mortalite izlenmiştir (75,76).

Tümör boyutu nodal tutulumdan bağımsız önemli prognostik değere sahiptir. SEER veritabanında 1 cm'den küçük tümörü olan hastalarda 5 yıllık rölatif genel sağkalım %99'a yakinken tümörü 1-3 cm olanlarda bu oran %89'a, 3-5 cm olanlarda %86'ya düşmektedir. Tümör boyutunun 20 yıllık izlemde bile en güçlü prognostik faktörlerden olduğu ve benzer sonuçların görüldüğü çalışmalarda bildirilmiştir (75,76,77,78,79).

Lenfovasküler invazyonun lokal ve uzak rekürrens için prognostik öneme sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. 20 yıllık takipte Rosen ve ark. lenfovasküler invazyonun nüks ve ölüm riski ile arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. LVI-pozitif evre I hastalığı olan kadınlarda nüks oranı %38 iken, LVI-negatif hastalığı olanlarda nüks oranı %22 olarak saptanmıştır (75,79,81).

Histopatolojik alt tiplere bakıldığında tübüler, kribriform, medüller, papiller, müsinöz kanserlerde prognoz daha iyidir. Yüksek histolojik grade'in daha düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (75,76,80).

İnvaziv meme karsinomunda östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı hem prognostik hem de prediktiftir. NSABP B-06 çalışmasında, ER pozitif tümörü olan kadınların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %74 ve genel sağkalımı %92 iken, ER-negatif tümörleri olan kadınların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı sırasıyla %66 ve %82 olarak bulunmuştur (76,80).

## **vii. Meme Kanseri Tedavisi**

Meme kanseri tedavi yaklaşımı lokal ve sistemik tedaviden oluşur. Lokal tedavi cerrahi rezeksiyon, aksiller lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu ve postoperatif radyoterapiden oluşmaktadır. Meme kanserinde sistemik tedavi kemoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik biyolojik tedavilerden oluşmaktadır. Sistemik tedavide amaç lokal tedavi sonrası lokal-bölgesel-uzak metastazları önlemektir. Sistemik tedavi tümöre ait patolojik, moleküler özellikler ve hastaya ait (yaş, menopoz durumu vb.) faktörler değerlendirilerek planlanmalıdır.

## 1. Cerrahi Tedavi

Meme kanseri tedavisinde kullanılan cerrahi seçenekleri meme koruyucu cerrahi ve mastektomiden oluşmaktadır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından Evre 1 ve 2 meme kanserli hastalarda meme koruyucu cerrahi ve sonrasında radyoterapi uygulanması standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Çünkü daha önce yapılan randomize çalışmalarda meme koruyucu cerrahi +postoperatif radyoterapi ile radikal mastektomi arasında sağkalım açısından anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür. NSABP B-06 ve Milan I çalışmalarının sonuçları da uzun dönemde bunu destekler niteliktedir (5,27,82,83,84,85).

Memedeki tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çevresindeki en az 1 cm'lik sağlıklı dokuyla birlikte çıkarılması işlemi meme koruyucu cerrahi olarak adlandırılmaktadır. Meme koruyucu cerrahi için segmenter mastektomi, lumpektomi, parsiyel mastektomi, kadranektomi ve geniş lokal eksizyon gibi isimler de kullanılmaktadır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların tedavisine mutlaka radyoterapi eklenmesi gerekmektedir. Meme koruyucu cerrahide amaç kozmetik görünümü korumak ve düşük nüks oranı ile mastektomiye eşdeğer sağkalım elde etmektir (5,27,83). Daha önce göğüs duvarına radyoterapi öyküsü, gebeliğin 1.ve 2. Trimesteri, yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar ve multisentrisite meme koruyucu cerrahi için mutlak kontraendikasyonlardır. Aktif bağ doku hastalığı (Skleroderma, Lupus eritematosus), pozitif aile öyküsü ve >5 cm tümör(kategori 2B) rölatif kontraendikasyonlardır (5,27,85).

Meme koruyucu cerrahi yapılamayan durumlarda mastektomi tercih edilir. Basit (simple) mastektomi meme dokusunun üzerindeki deri, meme başı ve areolayla birlikte çıkarılmasıdır. Aksilla klinik olarak negatif ise sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile birlikte yapılır. Modifiye radikal mastektomi ise klinik ve patolojik olarak aksillaya metastaz saptanmış olgularda ve SLNB sonucu metastaz gelen hastalarda mastektomiyle birlikte aksiller lenf nodlarının çıkarılması işlemidir. ACOSOG Z011 çalışmasına göre  $\leq 2$  sentinel lenf nodu pozitif hastalarda aksiller disseksiyon yapılmamaktadır (5,27,86).

## 2. Radyoterapi

Radyoterapi küratif amaçlı ve metastatik hastalıkta palyatif amaçla yapılmaktadır. Preoperatif (neoadjuvant) veya postoperatif(adjuvant) kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi ile eş zamanlı uygulanabilir. Radyoterapinin amacı lokorejyonel nüksü önlemek ve sağkalımı artırmaktır. Hastalığın evresine, cerrahi tipine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) metastatik meme kanserinde kullanılmaktadır ve beyin –kemik metastazlarında lokal kontrolde başarılıdır (5,27,87).

İnvaziv meme kanseri saptanan tüm olgulara standart olarak meme koruyucu cerrahi sonrasında tüm meme radyoterapisi (TMRT) yapılması önerilmektedir. Cerrahi sonrası geride kalan rezidüel tümör hücrelerini yok ederek hastalığın nüks riskini azaltmak ve sağkalım oranını artırmak amaçtır. MKC ile MKC+TMRT'yi karşılaştıran randomize çalışmalarda lokorejyonel nüks ve meme kanserine bağlı mortalitenin radyoterapi ile azaldığı belirtilmiştir. EBCTCG tarafından yapılan meta-analizde MKC sonrası radyoterapinin 10 yıllık lokal nüksü %50, 15 yıllık meme kanserine bağlı mortaliteyi %4 azalttığını gösterilmiştir. MKC sonrası TMRT uygulanan  $\geq 4$  lenf nodu metastazı olan hastalara supraklavikuler, infraklavikuler bölgesel ışınlama da önerilmektedir. Neoadjuvant kemoterapi sonrası MKC uygulanan hastalara patolojik yanıtta bağımsız olarak TMRT önerilmektedir (27,88,89).

Mastektomi sonrası radyoterapi (PMRT) T3-T4 tümör,  $>3$  lenf nodu metastazı varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, deri-fasya tutulumu olması durumunda önerilmektedir (90, 91). Ancak T1-2 tümör olup 1-3 Lenf nodu metastazı varlığında adjuvant radyoterapi tartışılmaktadır. Sistemik tedavi varlığında PMRT'yi randomize eden üç çalışmada PMRT ile sadece lokorejyonel kontrol değil aynı zamanda sağkalımda da anlamlı artış olduğu saptanmıştır (92,93,94). "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) rehber kılavuzunda 1-3 LN metastazı varlığında PMRT kanıt düzeyi yüksek olarak önerilmiştir (81). Saint Gallen konsensus kılavuzunda ise  $\geq 4$  LN metastazı varlığında PMRT rutin olarak



önerilirken, 1-3 LN metastazı varlığında, ek prognostik faktörlere bakılması önerilmiştir (90).

### **3. Sistemik tedavi**

Sistemik tedavi tümöre ait patolojik, moleküler özellikler ve hastaya ait faktörler değerlendirilerek planlanmalıdır. Meme kanserinde sistemik tedavide kemoterapi, hormonoterapi ve biyolojik tedaviler verilmektedir. Sistemik tedavi preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) olarak verilebilir. Adjuvan kemoterapinin amacı mikrometastazları ortadan kaldırarak rekürrensi önlemektir. Neoadjuvan kemoterapinin amacı ise meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak, tümörün evresini küçültmek, aksiller cerrahi ile ilişkili morbiditeyi azaltmak, tümörün in-vivo kemoterapi duyarlılığını değerlendirmektir(15,27).

#### **a. Adjuvan Kemoterapi**

Triple negatif meme kanseri (TNBC) olan hastaların tedavisinde adjuvan kemoterapi standart tedavi olup adjuvan endokrin tedavi ve anti-HER2 tedavinin yeri yoktur. Lokorejyonel ve sistemik nüks riski yüksek olduğundan tümör çapının $>0,5$  cm (pT1b-pN0) veya lenf nodu tutulumunun olduğu durumlarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir (97,98). St. Gallen 2019 Konsensusu'nda TNBC hastalarında tümör  $\leq 0.5$  cm ve nod negatif (pT1a- pN0) olanlarda adjuvan kemoterapi açısından vaka bazında karar verilmesi önerilmiştir (98).

HER2 pozitif meme kanserinde Anti-HER2 tedavisi ile beraber kemoterapi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tümör boyutu  $> 1$ cm veya lenf nodülü pozitif olan hastalara trastuzumab+kemoterapi önerilmektedir (27,98). Lenf nodu pozitif olan hastalara trastuzumaba pertuzumab tedavisi eklenebileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Pertuzumab eklenen hastalarda hastaliksız sağkalımın daha uzun olduğu ve nüksün daha az olduğu belirtilmiştir (99). Adjuvant Anti-HER2 tedavinin optimal süresi 1 yıldır. Çeşitli çalışmalarda 3 ve 6 aylık daha kısa süreli adjuvan trastuzumab tedavisi değerlendirilmiş. Ancak 12 aylık trastuzumab tedavisinin daha kısalı tedavilerle kıyaslandığında nüksü daha fazla azalttığı saptanmış (100,101).

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif tümörlerde endokrin tedavisi standart tedavidir. Çapı  $\leq 0.5$  cm olan tümörlerde endokrin tedavi yeterlidir. St. Gallen 2019 Konsensusu  $\geq 4$  lenf nodu olan hastalarda ve evre 3 hastalarda endokrin tedaviye kemoterapi eklenmesini önermektedir. Lenf nodu tutulumu olmayan, 1-3 lenf nodu tutulumu olan, tümör  $>0.5$  cm (T1/T2 N0 tümörler, T3 N0 tümörler ve TxN1 (1 ila 3 pozitif LN) olan hasta grubunda konsensus genomik testlere bakılmasını ve risk skoru hesaplanmasını önermektedir (27,98).

Adjuvan tedavide verilebilecek çok sayıda kemoterapi rejimi olmakla beraber tedavinin temelini antrasiklinler ve taksanlar oluşturmaktadır (101). Adjuvan kemoterapiye postoperatif 4-8 hafta içinde başlanması önerilmektedir. Tedaviye daha geç başlanmasının sağkalım oranını azalttığı saptanmıştır (102). Kardiyak komorbiditesi olan hastaların antrasiklin kullanımı açısından ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (103).

Taksanların adjuvan tedaviye eklenmesiyle ilgili Kanser ve Lösemi Grup B (CALGB) 9344 çalışmasında 4 kür Doksorubisin/Siklofosfamid (AC) sonrası paklitaksel tedavisinin eklenmesinin hem genel sağkalımı hem de hastaliksız sağkalımı artırdığı görülmüştür (104). CALGB 9741 çalışmasında ise doz yoğun AC (2 haftada bir) sonrası paklitaksel ve klasik AC(3 haftada bir) sonrası paklitaksel verilen grup karşılaştırılmış. Doz yoğun grupta sağkalım sonuçları daha iyiyken nüks oranları daha az saptanmıştır (105). Antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi rejimlerine kapesitabin veya gemitabin eklenmesi etkinlikte anlamlı değişiklik ve sonuçlarda anlamlı iyileşme sağlamamıştır (106,107). Ancak neoadjuvan kemoterapi alan ve rezidüel invaziv meme kanseri olan hastalarda adjuvan kapesitabin kemoterapisi eklenmesinin nüks riskini azalttığı ve genel sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür (108). Tablo 5'te sık kullanılan kemoterapi rejimleri görülmektedir.

**Tablo 5. Sık kullanılan kemoterapi rejimleri**

|  |
|--|
| Dokсорubisin / Siklofosfamid (AC)  |
| Dosetaksel / Siklofosfamid (TC)  |
| Dokсорubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel (AC→T)                 |
| Siklofosfamid / Metotreksat/5 – Florourasil (CMF)  |
| Dokсорubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel (AC→T)+1 Yıl Herceptin |
| Dosetaksel / Dokсорubisin / Siklofosfamid (TAC)  |

### **b. Neoadjuvan Kemoterapi**

Neoadjuvan sistemik tedavi inflamatuvar meme kanseri ve lokal ileri meme kanserinde tercih edilmektedir. Neoadjuvan tedaviye verilen iyi yanıt inoperabl olan hastayı cerrahi rezeksiyona uygun hale getirebilir. Operabl meme kanserinde ise tümör boyutunda küçülme sağlayarak MKC'ye olanak sağlar (109). Tablo-5 'de verilen kemoterapi rejimleri neoadjuvan olarak da kullanılabilir.

### **4. Endokrin Tedavi (Hormonal tedaviler)**

Meme kanseri östrojen bağımlı bir kanserdir. Meme kanserinin yaklaşık %70 'i östrojen reseptörü pozitifdir. Hormon tedavisine potansiyel yanıtın en önemli göstergesi östrojen reseptör ekspresyonudur (110). Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavinin; yaş, tümör boyutu, lenf nodülü tutulumu, menopoz durumu ya da HER-2 durumundan bağımsız olarak lokorejyonel ve sistemik nüksü azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (111). Bu nedenle hormon reseptörü pozitif tüm hastalarda endokrin tedavi önerilmektedir. Kullanılan hormon tedavileri arasında “Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM), Aromataz İnhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) ve LHRH (luteinize edici hormon salgılatıcı hormon) agonistleri yer almaktadır (111,112).

SERM grubunda tamoksifen, raloksifen, toremifen ve fulvestran gibi ajanlar bulunmaktadır (110). Bu grupta yer alan tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal kullanılmaktadır. Tamoksifen tedavisi ER pozitif hastalarda yaş ve

kemoterapi kullanımına bakılmaksızın meme kanserinden ölümleri yıllık %31 oranında azaltmaktadır (112). 5 yıllık tamoksifen tedavisi kullanımı endokrin tedavi almayan hormon reseptör pozitif olan meme kanserli kadınlarla karşılaştırıldığında tanı sonra ilk 5 yıldaki nüks oranını %50 azaltmaktadır (113). Hormon reseptörü pozitif olan meme kanseri hastaları tanıdan birkaç dekad sonra da rekürrens riski altındadır. Bu nedenle tamoksifen kullanım süresi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. İki randomize çalışmada 5 yıllık ve 10 yıllık tamoksifen tedavisi karşılaştırılmıştır. 10 yıllık tedavi alanlarda meme kanseri mortalitesinde küçük ama anlamlı bir iyileşme (%2.8 mutlak iyileşme) olmuştur. Ancak tedavi süresinin uzamasıyla beraber daha yüksek yan etki oranları izlenmiştir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda endokrin tedavisi uzatılırken hastalar yan etki açısından da değerlendirilmelidir (114).

Tamoksifen tedavisinin sıcak basması, menstrüel düzensizlik, endometrial hiperplazi, vajinal kanama gibi yan etkileri mevcuttur. Yine tamoksifen kullanımına bağlı derin ven trombozu, pulmoner emboli, endometrial kanser riskinde artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (112,115,116).

Aromataz inhibitörlerinden 3. kuşak olan anastrozol, letrozol, eksemestan kullanılmaktadır. Aromataz inhibitörleri postmenopozal tedavide kullanılan endokrin ajanlardır. Premenopozal over fonksiyonu aktif hastalarda kullanıldığında gonadotropin sekresyonunu artırarak dolaşımdaki östrojen düzeyini artırabilirler. Ancak birkaç çalışmada premenopozal GnRH analogu ile kombine kullanılması açısından araştırılmıştır. ABSCG-12 (Avusturya Meme ve Kolorektal Kansere Çalışma Grubu 12) çalışması, goserelin +anastrozol ile ilişkili hastalısız sağkalımın, goserelin+tamoksifen ile ilişkili olana benzer olduğunu, başka bir çalışma ise goserelin+anastrozol ile tedavi edilen grupta goserelin+tamoksifen grubuna kıyasla tam ve parsiyel yanıtın daha yüksek oranda olduğunu belirtmiştir (109,117,118).

## **5. Hedefe Yönelik Tedaviler**

Son yıllarda meme kanserinde hedefe yönelik tedaviler ile ilgili çalışmalar artmıştır. ERBB2 geni tarafından kodlanan HER-2 proteini EGFR ailesinin bir üyesidir ve meme kanserinde önemli terapötik hedeflerden birisidir. Meme kanserlerinin yaklaşık %15-20 'sinde HER-2 aşırı ekspresyonu mevcuttur. HER-2 aşırı

ekspresyonun yapılan çalışmalarda prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (119,120). Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, neratinib ve trastuzumab emtansin (T-DM1) dahil olmak üzere çeşitli ajanlar HER2 pozitif meme kanseri tedavisi için onaylanmıştır (121).

HER-2 pozitif meme kanserli kadınlarda 1 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisinin hem hastalıksız sağkalımı hem de genel sağkalımı artırdığı çalışmalarda belirtilmiştir (122,123,124). Yapılan çalışmalarda trastuzumab optimal tedavi süresinin 1 yıl olduğu belirtilmiştir. HERA (Herceptin Adjuvan Trial) çalışmasında 2 yıllık trastuzumab tedavisi 1 yıllık tedavi ile kıyaslanmıştır. 2 yıllık tedavinin 1 yıllık tedaviden daha efektif olmadığı bulunmuştur (124). Kardiyomyopati trastuzumab tedavisinin yan etkilerindedir. Trastuzumab ile beraber antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi alan hastalarda antrasiklin bazlı kemoterapi almayanlara kıyasla kardiyak disfonksiyon daha fazladır (%2 ye karşı -% 1 olarak bulunmuştur). Adjuvan trastuzumab ile kardiyak disfonksiyon için diğer risk faktörleri önceden var olan kalp hastalığı öyküsü, hipertansiyon, 65 yaş üstü olmaktır (123).

Pertuzumab Her 2 ve Her 3 dimerizasyonunu inhibe eden bir monoklonal antikordur. CLEOPATRA(The phase III Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) çalışmasında metastatik Her 2 pozitif meme kanserli hastaların tedavisine pertuzumab eklenmiş. Pertuzumab eklenmesiyle hastalıksız sağkalımda anlamlı iyileşme olmuştur (12.4 aya kıyasla 18.5 ay). Bu çalışmada ve diğer çalışmalarda pertuzumab ile en sık görülen yan etki diyare olarak tespit edilmiştir (98,126).

Trastuzumab emtansin (T-DM1) trastuzumabın mikrotübül inhibitörü mertansine bağlı ilaç-monoklonal antikor konjugatıdır (127). EMILIA çalışması sonuçları baz alınarak T-DM1 trastuzumab ve taksan tedavisi almış metastatik HER-2 pozitif meme kanseri hastalarının tedavisi için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. EMILIA çalışmasında daha önce trastuzumab ve taksan ile tedavi edilmiş ileri evre hastalarda lapatinib + kapesitabin ile yapılan karşılaştırmada TDM-1'in ortalama ve progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada T-DM1 ile görülen en önemli -sık yan etkiler trombositopeni ve transaminaz yüksekliği olmuştur. T-DM1 artmış kardiyak risk ile ilişkilendirilmemiştir (127).

Neratinib oral kullanılan geri dönüşümsüz Pan-HER tirozin kinaz inhibitörüdür. Sistemik kemoterapi ve trastuzumab aldıktan sonra 1 yıl uzatılmış olarak verilen günlük neratinib tedavisi sonrası 5 yıllık takipte hastalık nükslerinin azaldığı görülmüştür (128,129). Neratinib kullanımı ile görülen, doz azatılımı gerektiren en sık yan etki diyaredir. Neratinib ile ilgili ileri derece kardiyotoksisite izlenmemiştir (129).

Lapatinib HER2 ve EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) üzerine etkili tirozin kinaz inhibitörüdür. Metastatik HER2 pozitif meme kanserli hastada lapatinib+kapesitabin kombinasyonu tek başına kapesitabinle karşılaştırıldığında kombine tedavide progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğu görülmüştür. Progresif beyin metastazı olan HER2 pozitif meme kanseri hastalarında lokal tedavi başarısız ise ve radyoterapi verilemiyorsa lapatinib +kapesitabin kombinasyonu düşünülebilir (130,131).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

2000-2020 yılı tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda meme kanseri tanısı almış ve tedavi edilen 1800 hasta taranmıştır. 18 yaş altı hastalar ve erkek meme kanseri hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya patolojik-hematolojik-klinik verilerine ulaşılabilen lokalize HER2 pozitif ve triple negatif 364 hasta (114 neoadjuvan- 250 adjuvan) dahil edilmiştir.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen 364 hastanın verileri hastane veri tabanından hasta dosyaları taranarak elde edildi. Hastaların klinik ve patolojik verileri tarandı. Yaş, tanı yaşı, tanı anındaki menopoz durumu, hematolojik parametreleri, metabolik biyokimyasal tetkikleri, tümörün histolojik tipi, hormon reseptör durumu, aldığı kemoterapi protokolü, postoperatif patoloji sonuçları, kemoterapi sonrası radyolojik tetkikleri, nüks olanlarda nüks tarihi, en son kontrol tarihi, exitus olup olmadığı ile ilgili veriler elde edildi.

Hastaların aşağıda daha detaylı şekilde verilen klinikopatolojik verileri değerlendirilerek sağkalım ile ilişkisi incelendi.

Kişisel özellikler: yaş, tanı yaşı, tanı anındaki menopoz durumu değerlendirildi. Menopoz durumu pre-peri-postmenopozal olarak kategorize edildi.

Hematolojik parametreler: lenfosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit /lenfosit oranına bakıldı. Hastaların kemoterapi başlanmadan önceki tam kan sayımı tetkikleri (Kemoterapi öncesi 14 güne kadar olan tetkikler) incelendi. Daha eski tarihli verileri olan hastalar veya kemoterapi öncesi hematolojik parametrelerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tümöral özellikler: tümör histolojik tipi, ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü) açısından hastalar değerlendirildi. 203 HER-2 pozitif, 161 TNBC hastası çalışmaya dahil edildi. Tümör hücrelerinin  $\geq 1\%$ 'i immünohistokimya ile pozitif

nükleer boyanma gösteriyorsa ER ve PR pozitif olarak kabul edildi. Her2 reseptörünün immünohistokimya ile değerlendirilmesi sonucu 3+ olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İmmünohistokimya sonucu 2+ olan hastalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) sonucu değerlendirildi ve amplifikasyon olan,HER2/CEP17  $\geq 2$  olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Biyokimyasal tetkikler: Hastaların kemoterapi başlanmadan önceki (kemoterapi öncesi 14 güne kadar olan) albumin, globulin, AGR(Albumin/globulin oranı),LDH parametreleri incelendi.

Hastalar neoadjuvan ve adjuvan tedavi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların aldığı kemoterapi protokolleri incelendi. Birden çok farklı kemoterapi rejimi olmasından dolayı kemoterapi rejimleri gruplandırıldı. Adjuvan tedavi grubunda kemoterapi rejimleri AC, TC, AC+T, yalnız taksan alan hastalar ve bu tedaviler dışında kalan gruplar ise diğer başlığı altında toplandı. Neoadjuvan tedavi grubunda ise kemoterapi rejimleri AC, AC+T,yalnız taksan alan hastalar ve bu tedaviler dışında kalan gruplar ise diğer başlığı altında toplandı.

Neoadjuvan tedavi alan 114 hastanın postoperatif patoloji raporları incelendi. Hastalar patolojik tam yanıt olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Patolojik tam yanıt cerrahi materyalde memede invaziv rezidü tümör olmaması ve aksiller lenf nodlarında tümör olmaması olarak tanımlandı. Memede in-situ tümör odağı olan 8 hasta patolojik tam yanıt kabul edildi.

Neoadjuvan sistemik tedavi alan hastalarda tedavi sonrası radyolojik görüntülemeler incelendi. Hastalar tedaviye tam yanıt ve parsiyel yanıt olarak gruplandırıldı.

İzlemde nüks olan hastalar, bu hastaların nüks tarihi, nüks sonrası aldığı tedaviler incelendi. Tüm hastaların en son kontrol tarihi hastane veri tabanından elde edildi. Exitus açısından hastane verileri ve ÖBS(ölüm bildirim sistemi) veri tabanından tüm hastalar tarandı.



### **3.3. İstatistiksel Analizler**

Tanımlayıcı özellikler medyanlar, sürekli için çeyrekler arası aralıklar (IQR) ve kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli ve kategorik değişkenler için sırasıyla Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri kullanılarak bağımsız grup karşılaştırmaları yapıldı. NLR ve PLR, mutlak nötrofil ve trombosit sayılarının tedavi öncesi tam kan sayımındaki lenfosit sayılarına bölünmesiyle hesaplandı. NLR ve PLR için kesme noktalarının seçiminde medyan seviyeler kullanıldı. Hastalar, kesme noktalarına göre düşük veya yüksek gruplara ikiye bölündü.

Genel sağkalım (GSK) süresi, tedavinin başlangıcından son takibe ve/veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı ve hastalıksız sağkalım (HSK) süresi, tedavinin başlangıcından hastalığın ilerlemesine ve/veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. . Hayatta kalma analizleri Kaplan-Meier analizleri kullanılarak yapıldı ve sağkalım sürelerinin karşılaştırmaları prognostik alt gruplar arasında log-rank testi kullanılarak yapıldı. Sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi olan değişkenlerin azlığı nedeniyle çok değişkenli analiz yapılmamıştır. Analizlerde Statistical Package for Social Sciences versiyon 20 programı kullanılmıştır. 0.05'in altındaki P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 17/626-28 etik kurul numarası ile 31.03.2021 tarihinde alındı. Neoadjuvan grubunda hasta sayısı az olması nedeniyle istatistiksel gücü artırmak ve çalışma evrenini genişletmek için ilgili etik kuruldan ek izin alındı (Bakınız EK1,EK2).

## 4. BULGULAR

### a. Demografik Veriler

114 neoadjuvan 250 adjuvan olmak üzere toplamda 364 hasta analizlere dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan hastaların ortanca tanı yaşı 46 (minimum 26, maksimum 74) iken adjuvan tedavi alan hastaların ortanca tanı yaşı 50 (minimum 24, maksimum 82) olarak hesaplandı. Tedavi grupları arasında ortanca tanı yaşı açısından istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,832$ ).

Tanıdaki menopozal durum açısından yapılan değerlendirmede tüm hasta grubunda 173 (%47.5) hastanın premenopozal, 155 (%42.5) hastanın postmenopozal, 36 (%10) hastanın perimenopozal dönemde olduğu görüldü. Neoadjuvan tedavi alan grup değerlendirildiğinde 63 (%55.3) hastanın premenopozal, 11 (%9.6) hastanın perimenopozal, 40(%35.1) hastanın postmenopozal olduğu görüldü. Adjuvan tedavi alan gruba bakıldığında ise 110 (%44) hastanın premenopozal, 25 (%10) hastanın perimenopozal, 115(%46) hastanın postmenopozal olduğu görüldü.

Hastalara ait demografik veriler Tablo 6 'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri**

|           | NEOADJUVAN<br>(n= 114) | ADJUVAN<br>(n=250 ) | TÜMHASTALAR<br>(n:364) |
|-----------|------------------------|---------------------|------------------------|
| Tanı Yaşı | 46 (26-74)             | 50 (24-82)          |                        |
| Menopoz   | Premenopoz             | 63 (55.3%)          | 110 (44.0%) 173(%47.5) |
|           | Perimenopoz            | 11 (9.6%)           | 25 (10.0%) 36 (%10)    |
|           | Postmenopoz            | 40 (35.1%)          | 115 (46.0%) 155(%42.5) |

### b. Patolojik-Moleküler Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya metastatik hastalar dahil edilmedi. Analiz edilen 364 hastadan 68'i evre 1, 198 'i evre 2,98'i ise evre 3'tü. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan gruplar evreye göre değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi alan grupta hastaların 17'si evre 1, 51 'i evre

2 ve 46 'sının evre 3 olduğu görüldü. Adjuvan tedavi grubunda ise 51 hasta evre 1, 147 hasta evre 2, 52 hasta evre 3 'tü.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta grubuna bakıldığında 203 (%55.7) hastanın HER2 pozitif olduğu, 161 (%44.3) hastanın TNBC olduğu görüldü. Hormon reseptörlerinin durumuna bakıldığında 119 (%32.7) hastanın ER pozitif, 245 (%67.3) hastanın ER negatif olduğu görüldü. 105 (%28.8) hastanın PR pozitif iken 259(%71.2) hastanın ise PR negatif olduğu görüldü.

Hastalar lenf nodu tutulumuna göre nod pozitif ve nod negatif olarak sınıflandırıldı. 364 hastanın 197 (%54)'si nod pozitif 167 (%46) hasta ise nod negatif olarak saptandı.

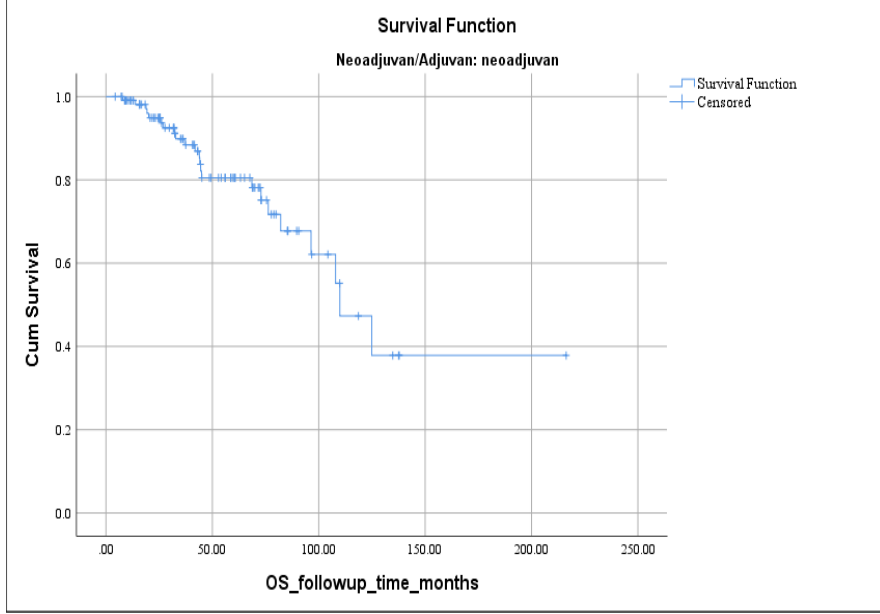
Neoadjuvan tedavi alan 114 hastanın postoperatif patoloji raporları incelendiğinde 60 (%52.6) hastada PCR olduğu görülürken 54 (%47.4) hastada ise PCR saptanmamıştır. Neoadjuvan sistemik tedavi sonrasında hastaların radyolojik görüntülemeleri incelenmiştir. 63 (%55.3) hastada parsiyel yanıt olduğu görülürken, 51 (%44.7) hastada ise kemoterapi sonrası tam yanıt alınmıştır.

Hastaların histopatolojik verileri ve tedavi sonrası yanıtları Tablo 7'de verilmiştir.

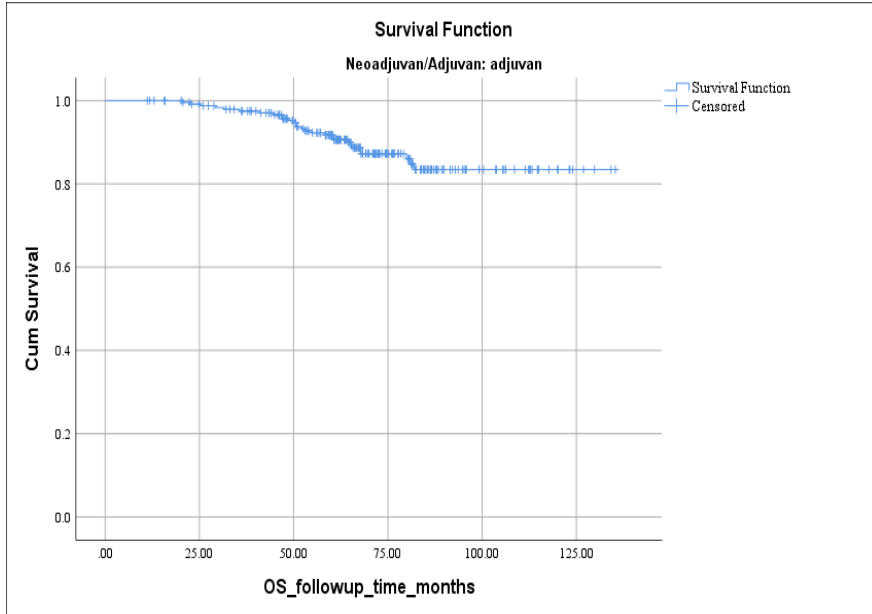
**Tablo 7. Histopatolojik verilerin değerlendirilmesi**

|             |                    | NEOAJUVAN<br>(n=114) | ADJUVAN<br>(n= 250) | TÜMHASTALAR<br>(n=364) |
|-------------|--------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| Histolojik  | HER2 pozitif       | 83 (72.8%)           | 120 (48.0%)         | 203(%55.7)             |
| Tip         | Triple Negatif     | 31 (27.2%)           | 130 (52.0%)         | 161(%44.3)             |
| ER          | ER pozitif         | 39 (34.2%)           | 80 (32.0%)          | 119(%32.7)             |
|             | ER negatif         | 75 (65.8%)           | 170 (68.0%)         | 245(%67.3)             |
| PR          | Pozitif            | 39 (34.2%)           | 66 (26.4%)          | 105(%28.8)             |
|             | Negatif            | 75 (65.8%)           | 184 (73.6%)         | 259(%71.2)             |
| Evre 1      |                    | 17(%15)              | 51(%20)             | 68(%19)                |
| Evre 2      |                    | 51(%45)              | 147(%59)            | 198(%54)               |
| Evre 3      |                    | 46(%40)              | 52(%21)             | 98(%27)                |
| Nod pozitif |                    | 74(%65)              | 123(%49)            | 197(%54)               |
| Nod negatif |                    | 40(%35)              | 127(%51)            | 167(%46)               |
| Patolojik   | Var                | 60 (52.6%)           | 0                   |                        |
| CR          | Yok                | 54 (47.4%)           | 0                   |                        |
| Tedavi      | değerlendirilemedi | 0                    | 0                   |                        |
| Yanıtı      | progresif hastalık | 0                    | 0                   |                        |
|             | stabil hastalık    | 0                    | 0                   |                        |
|             | parsiyel yanıt     | 63 (55.3%)           | 0                   |                        |
|             | tam yanıt          | 51 (44.7%)           | 0                   |                        |

### c. Sağkalım Analizleri



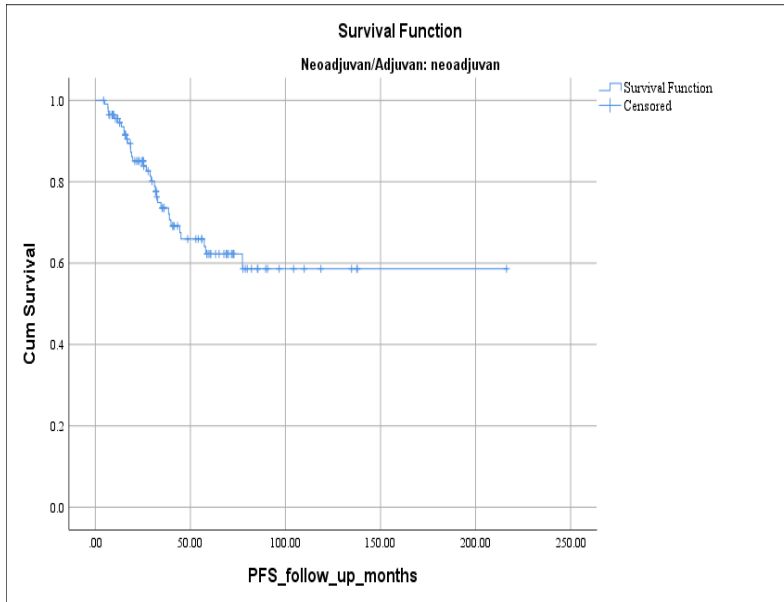
Şekil 1. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda genel sağkalım



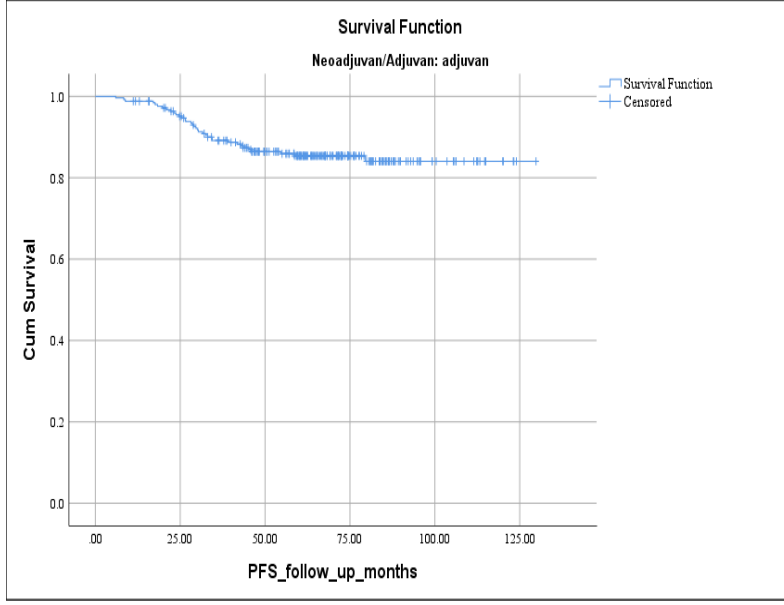
Şekil 2. Adjuvan tedavi alan hastalarda genel sağkalım

Neoadjuvan tedavi alan hastalar incelendiğinde medyan sağkalım süresi  $109.89 \pm 10.98$  ay (%95 GA 88.3-131.4) olarak hesaplanmıştır. En düşük genel sağkalım süresi 4.3 ay iken en yüksek genel sağkalım süresi 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan 114 hastanın 23 'ünde izlemde ölüm olayı saptanmıştır (**Şekil 1**).

Adjuvan tedavi alan hastalar incelendiğinde medyan sağkalım süresi  $122.48 \pm 2.29$  ay (%95 GA 117.9-126.9) olarak hesaplanmıştır. En düşük genel sağkalım süresi 11.2 ay iken en yüksek genel sağkalım süresi 135.3 ay olarak hesaplanmıştır (**Şekil 2**).



**Şekil 3. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda hastalıksız sağkalım**



**Şekil 4. Adjuvan tedavi alan hastalarda hastalıksız sağkalım**

Neoadjuvan tedavi alan hastalar incelendiğinde ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $140.4 \pm 11.1$  ay (%95 GA 118.6-162.2) olarak hesaplanmıştır. En düşük hastalıksız sağkalım süresi 4.3 ay iken en yüksek hastalıksız sağkalım süresi 216.3 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 3).

Adjuvan tedavi alan hastalar incelendiğinde ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $114.5 \pm 2.4$  ay (%95 GA 109.8-119.2) olarak hesaplanmıştır. En düşük hastalıksız sağkalım süresi 6 ay iken en yüksek hastalıksız sağkalım süresi 129.8 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 4).

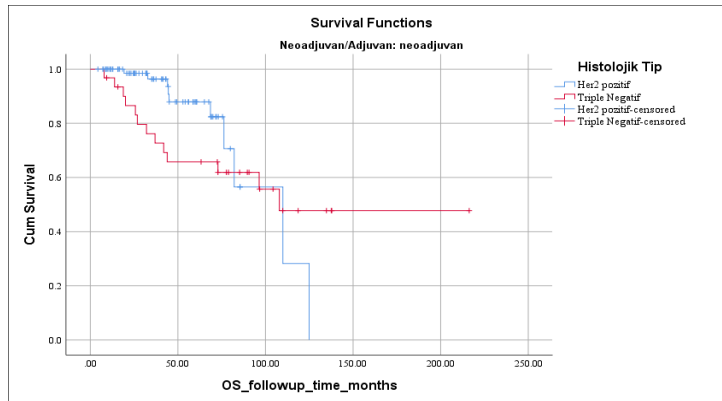
**Tablo 8. Neoadjuvan- Adjuvan tedavi alanlarda (HER2 + ve TNBC) GSK**

|                          | GSK (ay)         | GSK %95 GA |           | p            |
|--------------------------|------------------|------------|-----------|--------------|
|                          | Ort.             | Altsınır   | Üst sınır |              |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |                  |            |           |              |
| HER2 pozitif             | $95.4 \pm 7.9$   | 79.8       | 111.0     | 0,274        |
| Triple Negatif           | $129.8 \pm 17.6$ | 95.2       | 164.4     |              |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |                  |            |           |              |
| HER2 pozitif             | $128.7 \pm 2.6$  | 123.5      | 113.9     | <b>0,027</b> |
| Triple Negatif           | $114.0 \pm 3.0$  | 108.0      | 119.9     |              |

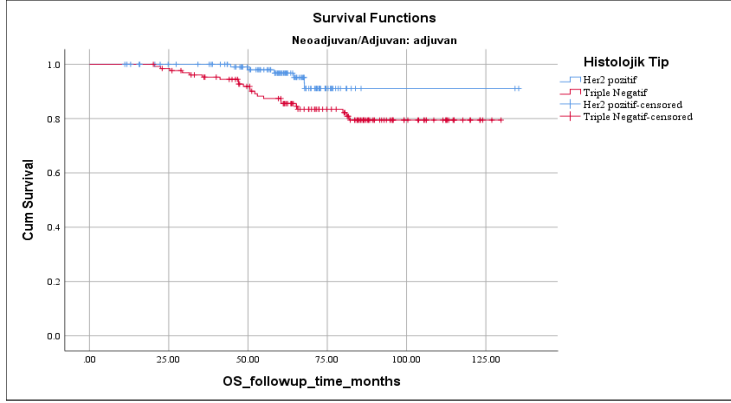
Neoadjuvan tedavi alan 114 hastanın 83 tanesi HER2 pozitif iken 31 hasta TNBC'dir.

HER2 pozitif grupta en düşük genel sağkalım 4.3 ay iken en yüksek sağkalım 124.9 ay olarak hesaplanmıştır. HER2 pozitif grupta medyan genel sağkalım  $95.4 \pm 7.9$  (GA 79.8-111) ay olarak bulunmuştur. TNBC grubunda en düşük genel sağkalım 7.8 ay iken en yüksek sağkalım 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. TNBC grubunda medyan genel sağkalım  $129.8 \pm 17.6$  (GA 95.3-164.4) ay olarak bulunmuştur. İki grup genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,274$ ) (Tablo 8 ve Şekil 5).

Adjuvan tedavi alan 250 hastanın 120 tanesi HER2 pozitif iken 130 hasta TNBC'dir. HER2 pozitif grupta en düşük genel sağkalım 11.2 ay iken en yüksek sağkalım 135.4 ay olarak hesaplanmıştır. HER2 pozitif grupta medyan genel sağkalım  $128.7 \pm 2.63$  (GA 123.6-133.9) ay olarak bulunmuştur. TNBC grubunda en düşük genel sağkalım 20.1 ay iken en yüksek sağkalım 129.8 ay olarak hesaplanmıştır. TNBC grubunda medyan genel sağkalım  $114 \pm 3$  (GA 108-119.9) ay olarak bulunmuştur. İki grup genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,027$ ) (Tablo 8 ve Şekil 6).



Şekil 5. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) genel sağkalım



Şekil 6. Adjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) genel sağkalım

Tablo 9. Neoadjuvan- Adjuvan tedavi alanlarda (HER2 + ve TNBC) HSK

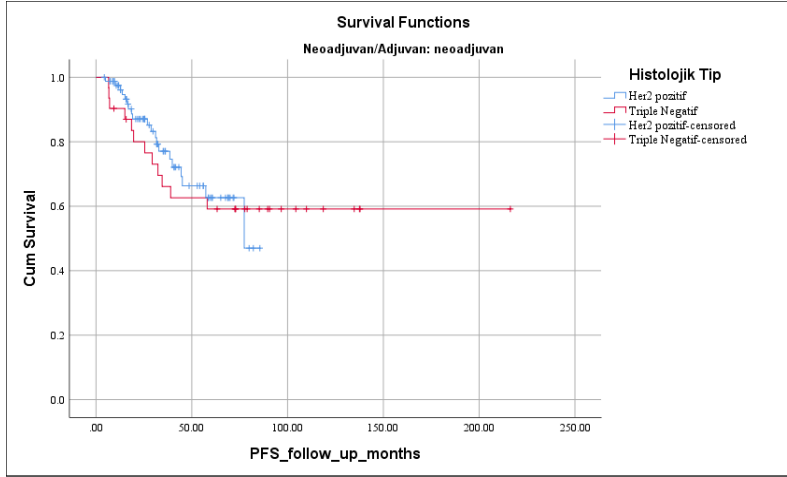
|                          | HSK (ay)    | HSK %95 GA      | p                |
|--------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Ort.</b> | <b>Altsınır</b> | <b>Üst sınır</b> |
| Her2 pozitif             | 63.8±3.8    | 56.2            | 71.4             |
| Triple Negatif           | 138.0±17.4  | 103.7           | 172.3            |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    | <b>Ort.</b> | <b>Altsınır</b> | <b>Üst sınır</b> |
| Her2 pozitif             | 80.6±1.5    | 77.5            | 83.6             |
| Triple Negatif           | 109.2±3.6   | 102.0           | 116.4            |

Neoadjuvan tedavi alan Her2 pozitif grupta en düşük hastaliksız sağkalım 4.3 ay iken en yüksek hastaliksız sağkalım 85.5 ay olarak hesaplanmıştır. Her2 pozitif grupta medyan hastaliksız sağkalım 63.8±3.8 (GA 56.2-71.4) ay olarak bulunmuştur. TNBC grubunda en düşük hastaliksız sağkalım 6.6 ay iken en yüksek hastaliksız sağkalım 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. TNBC grubunda medyan hastaliksız sağkalım 138±17.4 (GA 103.7-172.3) ay olarak bulunmuştur. İki grup hastaliksız sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,737) (Tablo 9 ve Şekil 7).

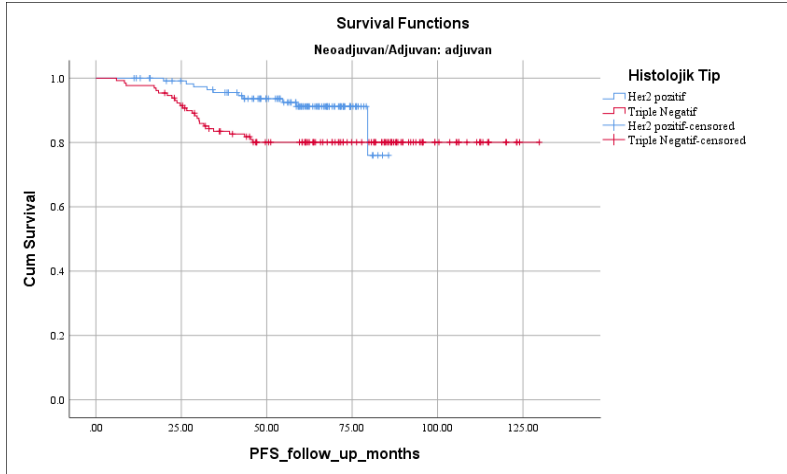
Adjuvan tedavi alan Her2 pozitif grupta en düşük hastaliksız sağkalım 11.1 ay iken en yüksek hastaliksız sağkalım 85.6 ay olarak hesaplanmıştır. Her2 pozitif grupta medyan hastaliksız sağkalım 80.6±1.5 (GA 77.5-83.6) ay olarak bulunmuştur. TNBC



grubunda en düşük hastaliksız sağkalım 6 ay iken en yu'ksek hastaliksız sağkalım 129.7 ay olarak hesaplanmıştır. TNBC grubunda medyan hastaliksız sağkalım 109.2±3.6 (GA 109.8-119.2) ay olarak bulunmuştur. İki grup hastaliksız sağkalım a'ısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,021) (Tablo 9 ve şekil 8).



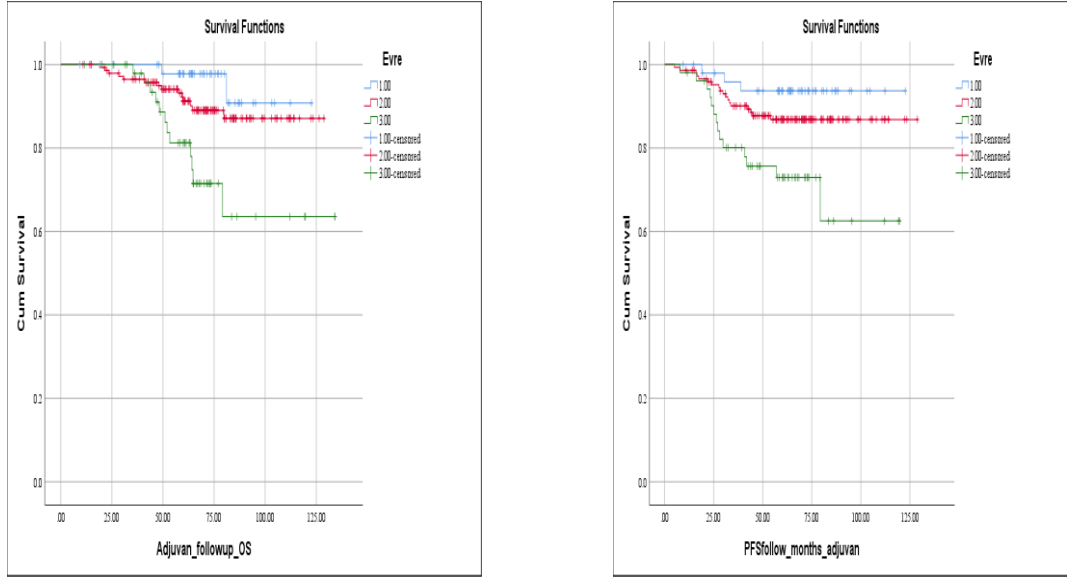
şekil 7. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve TNBC) hastaliksız sağkalım



şekil 8. Adjuvan tedavi alan hastalarda (HER2 + ve (TNBC) hastaliksız sağkalım

Hastalar evre-moleküler alt grup ve evre-tedavi türüne göre GSK-HSK açısından analiz edildi.

Adjuvan tedavi alan 250 hasta evrelerine göre analiz edildiğinde GSK ve HSK açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı (Şekil 9). Sırasıyla p değerleri ; 0,02 ve 0,04 olarak hesaplandı. 250 hastanın evrelere göre dağılımı sırasıyla (evre 1-2-3 olacak şekilde) 51, 147, 52’ydi.



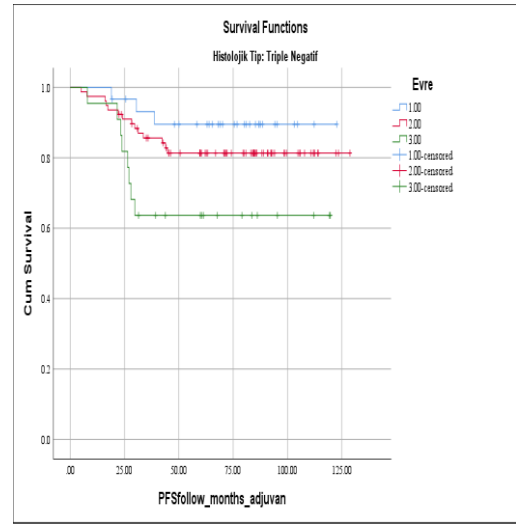
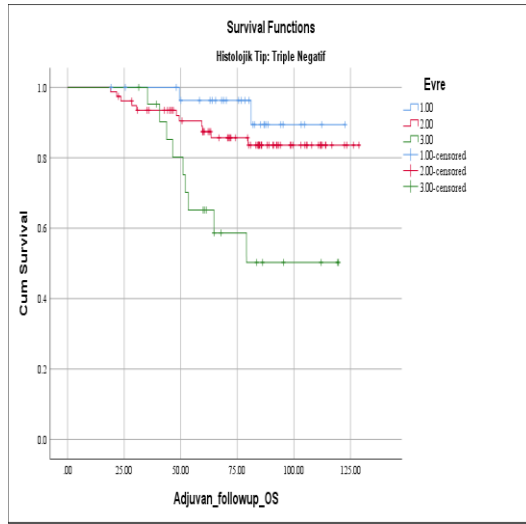
**Şekil 9. Adjuvan tedavi grubunda GSK-HSK ‘ın evre ile ilişkisi**

Neoadjuvan tedavi alan 114 hasta evrelerine göre analiz edildiğinde GSK ve HSK açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sırasıyla p değerleri ; 0,749 ve 0,432 olarak hesaplandı. 114 hastanın evreler göre dağılımı ise sırasıyla 17, 51, 46’ydı.

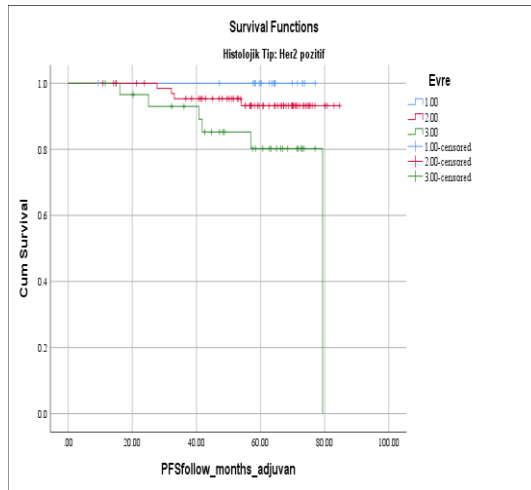
Moleküler altgrup-evre ile sağkalım ilişkisi incelendiğinde hesaplanan p değerleri Tablo 10’nda gösterilmiştir. TNBC ‘nde adjuvan tedavi alan grupta hem GSK hem de HSK için evreler arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 10). HER2 pozitif adjuvan tedavi grubunda ise HSK açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmıştır (Şekil 11). Neoadjuvan tedavi alan grupta hem HER2 pozitiflerde hem de TNBC ‘de sağkalım için evreye göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 10. HER2+ ve TNBC meme kanserinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan grupta evre –sağkalım ilişkisine ait P değerleri**

|            |     | P değeri |              |
|------------|-----|----------|--------------|
| ADJUVAN    | GSK | HER2 +   | TNBC         |
|            | HSK | 0,257    | <b>0,02</b>  |
| NEOADJUVAN | GSK | 0,094    | <b>0,039</b> |
|            | HSK | 0,228    | 0,076        |



**Şekil 10. Adjuvan tedavi alan TNBC grubunda EVRE-GSK-HSK ilişkisi**



**Şekil 11. Adjuvan tedavi alan HER2 + grubunda EVRE-HSK ilişkisi**

203 HER2 pozitif hastanın 120'si adjuvan tedavi alırken 83'ü neoadjuvan tedavi aldı.HER2 pozitif hastalar hormon pozitif ve hormon negatif olarak gruplandırıldı ve GSK-HSK için karşılaştırıldı. HER2 pozitif adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan gruplarda hormon reseptör durumuna göre (HR negatif ve HR pozitif) bakılan GSK-HSK arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Adjuvan tedavi alan 120 hasta HR- ve HR+ grup karşılaştırıldığında GSK ve HSK için p değerleri sırasıyla 0,948 ve 0,938 olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi alan 83 hasta HR- ve HR+ grup karşılaştırıldığında GSK ve HSK için p değerleri sırasıyla 0,261 ve 0,636 olarak saptandı.

Neoadjuvan tedavi alan premenopozal hastalarda en düşük genel sağkalım 7.1 ay en yüksek genel sağkalım 216.3 ay olarak saptanmıştır. Premenopozal hasta grubunda medyan genel sağkalım  $59.6 \pm 7.4$  (GA 44.9-74.2) ay olarak saptanmıştır. Perimenopozal hastalarda en düşük genel sağkalım 40.7 ay en yüksek genel sağkalım 134.7 ay olarak saptanmıştır. Perimenopozal hasta grubunda medyan genel sağkalım  $76 \pm 9.4$  (GA 57.5-94.4) ay olarak saptanmıştır. Postmenopozal hastalarda en düşük genel sağkalım 4.3 ay en yüksek genel sağkalım 137.8 ay olarak saptanmıştır. Postmenopozal hasta grubunda medyan genel sağkalım  $57.5 \pm 7$  (GA 43.7-71.4) ay olarak saptanmıştır. Menopoz genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır( $p=0.587$ ).

Adjuvan tedavi alan premenopozal hastalarda en düşük genel sağkalım 11.1 ay en yüksek genel sağkalım 135.3 ay olarak saptanmıştır. Premenopozal hasta grubunda medyan genel sağkalım  $71.3 \pm 2.5$  (GA 66.2-76.4) ay olarak saptanmıştır. Perimenopozal hastalarda en düşük genel sağkalım 12.9 ay en yüksek genel sağkalım 103.5 ay olarak saptanmıştır. Perimenopozal hasta grubunda medyan genel sağkalım  $65.1 \pm 4.7$  (GA 55.8-74.4) ay olarak saptanmıştır. Postmenopozal hastalarda en düşük genel sağkalım 15.8 ay en yüksek genel sağkalım 134.1 ay olarak saptanmıştır. Postmenopozal hasta grubunda medyan genel sağkalım  $73.6 \pm 2.2$  (GA 69.1-78) ay olarak saptanmıştır. Menopoz genel sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.402$ ).

Neoadjuvan tedavi alan premenopozal hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 6.6 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 216.3 ay olarak saptanmıştır. Premenopozal hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım  $130.3 \pm 16$  (GA 98.9-161.8) ay olarak saptanmıştır. Perimenopozal hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 16.8 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 134.7 ay olarak saptanmıştır. Perimenopozal hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım  $114.9 \pm 12.7$  (GA 90-139.8) ay olarak saptanmıştır. Postmenopozal hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 4.3 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 137.8 ay olarak saptanmıştır. Postmenopozal hasta grubunda ortalama sağkalım  $94.6 \pm 10.3$  (GA 74.4-114.9) ay olarak saptanmıştır. Menopoz hastaliksız sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.349$ ).

Adjuvan tedavi alan grupta menopoz açısından 3 kolda da yeterli olay olmadığı için ortalama ve ortanca hesaplanamamıştır.

Neoadjuvan tedavi sonrasında parsiyel yanıt alınan hastalarda en düşük genel sağkalım 7.5 ay en yüksek genel sağkalım 137.8 ay olarak hesaplanmıştır. Parsiyel yanıt alınan hasta grubunda medyan genel sağkalım  $91.9 \pm 7.6$  (GA 76.8-107) ay olarak saptanmıştır. Tam yanıt alınan hastalarda en düşük genel sağkalım 4.3 ay en yüksek genel sağkalım 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. Tam yanıt alınan hasta grubunda medyan genel sağkalım  $156 \pm 22$  (GA 112.9-199.2) ay olarak saptanmıştır. Tam yanıt alınan grup ile parsiyel yanıt alınan grub arasında medyan genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,038$ ) (**Tablo 11 ve şekil 12**).

Neoadjuvan tedavi sonrasında parsiyel yanıt alınan hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 4.9 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 137.8 ay olarak hesaplanmıştır. Parsiyel yanıt alınan hastalarda hastaliksız sağkalım  $88.5 \pm 8.6$  (GA 71.5-105.5) ay olarak saptanmıştır. Tam yanıt alınan hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 4.3 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. Tam yanıt alınan hasta grubunda medyan hastaliksız sağkalım  $153.4 \pm 15.3$  (GA 123.4-183.4) ay olarak saptanmıştır. Tam yanıt alınan grup ile parsiyel yanıt alınan grub arasında medyan

hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,359). (Tablo 12 ve Şekil 13)

Neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik tam yanıt alınan hastalarda en düşük genel sağkalım 7.1 ay en yüksek genel sağkalım 137.5 ay olarak hesaplanmıştır. Patolojik tam yanıt alınan hasta grubunda medyan genel sağkalım 110.3±8.1 (GA 94.3-126.3) ay olarak saptanmıştır. Patolojik tam yanıt olmayan hastalarda en düşük genel sağkalım 4.3 ay en yüksek genel sağkalım 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. Patolojik tam yanıt olmayan hasta grubunda medyan genel sağkalım 115.8±17.9 (GA 80.7-150.9) ay olarak saptanmıştır. İki grup arasında medyan genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,125) (Tablo 11 ve Şekil 14).

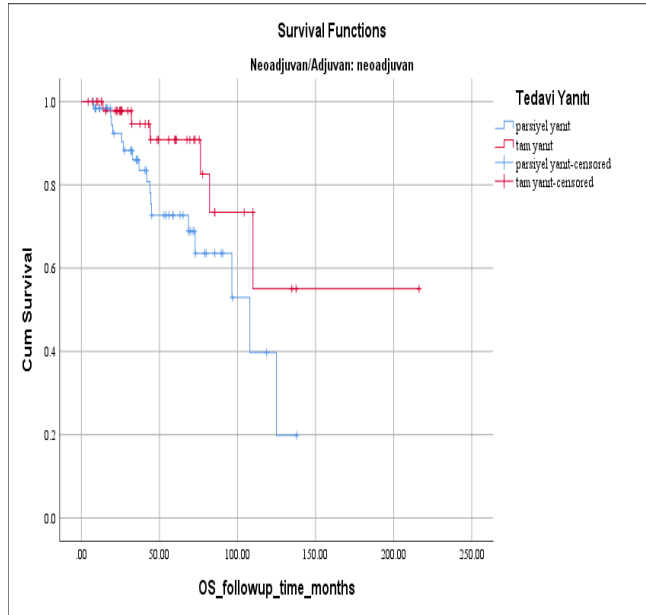
Neoadjuvan tedavi sonrasında patolojik tam yanıt alınan hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 6.7 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 137.5 ay olarak hesaplanmıştır. Patolojik tam yanıt alınan hasta grubunda medyan hastaliksız sağkalım 109±7.5 (GA 94.1-123.8) ay olarak saptanmıştır. Patolojik tam yanıt olmayan hastalarda en düşük hastaliksız sağkalım 4.3 ay en yüksek hastaliksız sağkalım 216.3 ay olarak hesaplanmıştır. Patolojik tam yanıt olmayan hasta grubunda medyan hastaliksız sağkalım 112.1±17(GA 78.6-145.6) ay olarak saptanmıştır. İki grup arasında medyan hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,025) (Tablo 12 ve Şekil 15).

**Tablo 11. Patolojik tam yanıt- klinik yanıt-GSK ilişkisi**

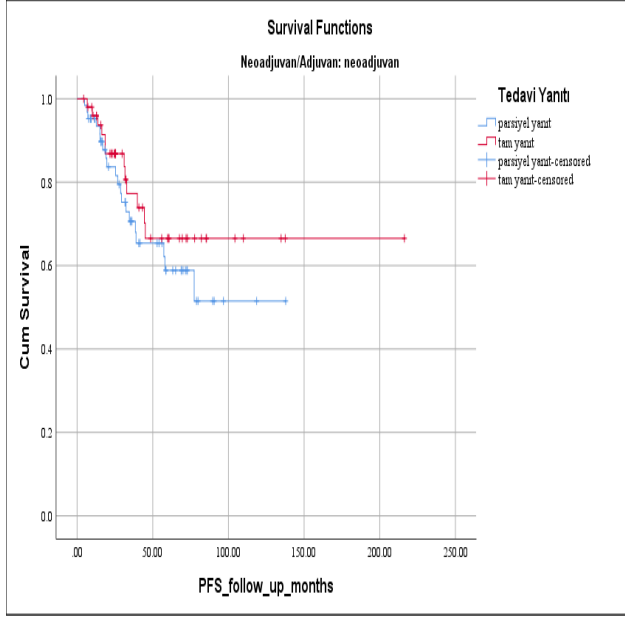
|                          | GSK (ay)    | GSK %95 GA      | P                |
|--------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Ort.</b> | <b>Altsınır</b> | <b>Üst sınır</b> |
| Parsiyel yanıt           | 91.9±7.6    | 76.8            | 107.0            |
| Tam yanıt                | 156.0±22.0  | 112.9           | 199.2            |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Ort.</b> | <b>Altsınır</b> | <b>Üst sınır</b> |
| Patolojik tam yanıt var  | 110.3±8.1   | 94.3            | 126.3            |
| Patolojik tam yanıt yok  | 115.8±17.9  | 80.7            | 150.9            |

**Tablo 12. Patolojik tam yanıt- klinik yanıt-HSK ilişkisi**

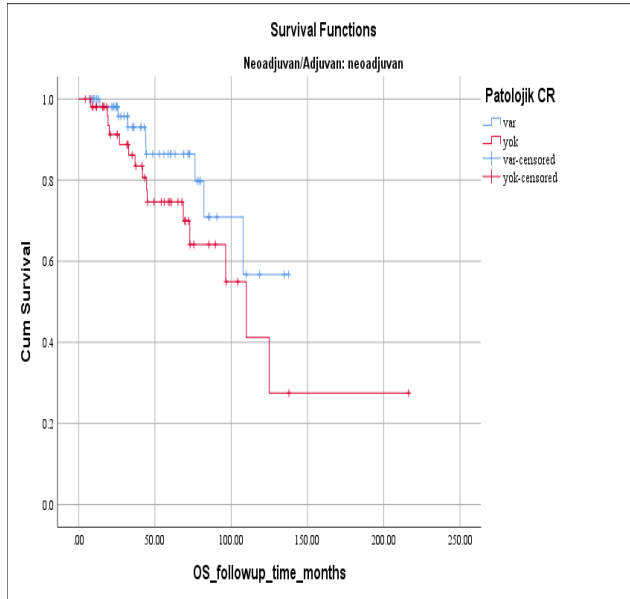
|                          | <b>HSK (ay)</b> | <b>HSK%95 GA</b> | <b>P</b>         |              |
|--------------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------|
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Ort.</b>     | <b>Altsınır</b>  | <b>Üst sınır</b> | 0,359        |
| Parsiyel yanıt           | 88.5±8.6        | 71.5             | 105.5            |              |
| Tam yanıt                | 153.4±15.3      | 123.4            | 183.4            |              |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Ort.</b>     | <b>Altsınır</b>  | <b>Üst sınır</b> | <b>0,025</b> |
| Patolojik tam yanıt var  | 109.0±7.5       | 94.1             | 123.8            |              |
| Patolojik tam yanıt yok  | 112.1±17.0      | 78.6             | 145.6            |              |



**Şekil 12. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı-genel sağkalım ilişkisi**

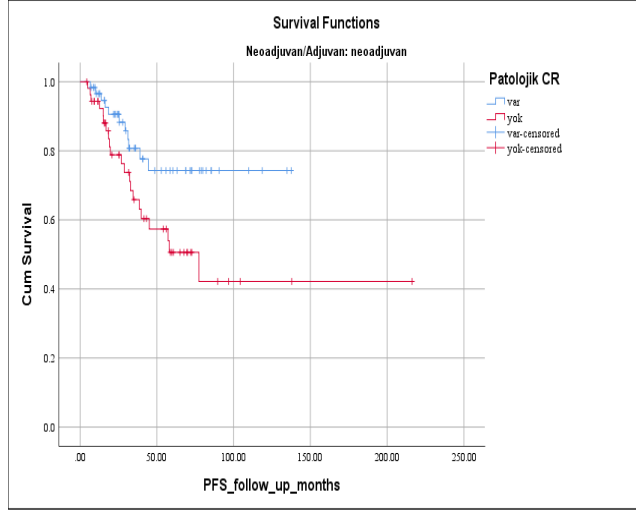


**Şekil 13. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı- hastalıksız sağkalım ilişkisi**



**Şekil 14. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik yanıt-genel sağkalım ilişkisi**





**Şekil 15. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik yanıt-hastalıksız sağkalım ilişkisi**

Neoadjuvan tedavi alan gruptaki 83 HER2 pozitif hasta hormon reseptör durumu açısından değerlendirildi. 42 hasta hormon reseptörü pozitif iken 41 hasta ise hormon reseptörü negatif olarak saptandı. Bu hastalarda hormon reseptör durumu ile PCR ilişkisi değerlendirildi. Hormon negatif olan grupta daha fazla hastada patolojik tam yanıt görüldü. Fark istatistiki olarak anlamlı saptandı (p:0,01-Tablo 13)

**Tablo 13. HER2 pozitif Neoadjuvan tedavi alan grupta Hormon Reseptör Durumu- PCR İlişkisi**

|            | PCR (PATOLOJİK TAM YANIT) |     | TOPLAM |
|------------|---------------------------|-----|--------|
|            | VAR                       | YOK |        |
| HR NEGATİF | 29                        | 12  | 41     |
| HR POZİTİF | 15                        | 27  | 42     |

Hastaların nötrofil /lenfosit oranları(NLR) hesaplandı ve analiz edildi. Medyan değer 2.27 olarak hesaplandı. NLR medyan değerinin altında ve üzerinde kalan hastaların histolojik tiplere (TNBC ve HER-2 +) ve tedavi türüne (adjuvan - neoadjuvan) göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi incelendi. Tüm grup analizleri incelendiğinde istatistiki anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Hastaların albumin/globulin oranları (AGR) hesaplandı ve aynı gruplar ile sağkalım analizleri yapıldı. Medyan AGR 1.48 olarak hesaplandı. AGR 'na bağlı yapılan analizler de de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. NLR ve AGR değerlerinin sağkalım ile ilişkili verileri **Tablo 14-15'**de gösterilmiştir.

**Tablo 14. NLR –GSK ve HSK ilişkisi**

|                          |         | <b>GSK (ay)</b> |                   | <b>GSK%95 GA</b> |          | <b>P</b> |
|--------------------------|---------|-----------------|-------------------|------------------|----------|----------|
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> |          |          |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |         |                 |                   |                  |          |          |
| Tüm Hastalar             | <median |                 |                   |                  |          |          |
|                          | >median |                 |                   |                  |          |          |
| Her2 pozitif             | <median | 75.1±2.9        | 69.4              | 80.8             |          | 0,506    |
|                          | >median | 92.5±8.9        | 75.1              | 110              |          |          |
| Triple Negatif           | <median | 84.6±15.1       | 55                | 114.3            |          | 0,503    |
|                          | >median | 138.1 ±22.8     | 93.3              | 182.8            |          |          |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |         |                 |                   |                  |          |          |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> | <b>P</b> |          |
| Tüm Hastalar             | <median | 121.6±2.9       | 115.8             | 127.4            |          | 0,801    |
|                          | >median | 121±3.4         | 114.3             | 127.7            |          |          |
| Her2 pozitif             | <median | 128.1±3.2       | 121.8             | 134.5            |          | 0,914    |
|                          | >median | 127.4±3.7       | 120               | 134.7            |          |          |
| Triple Negatif           | <median | 112.2±4.2       | 103.9             | 120.6            |          | 0,785    |
|                          | >median | 111.9±4.1       | 103.7             | 120.1            |          |          |
|                          |         | <b>HSK (ay)</b> | <b>HSK %95 GA</b> |                  | <b>P</b> |          |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> |          |          |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |         |                 |                   |                  |          |          |
| Tüm Hastalar             | <median | 99.6±8.7        | 82.4              | 116.7            |          | 0,565    |
|                          | >median | 133.4±14.8      | 104.2             | 162.6            |          |          |
| Her2 pozitif             | <median | 63.8±4.7        | 54.4              | 73.2             |          | 0,437    |
|                          | >median | 59.8±5.4        | 49.2              | 70.4             |          |          |
| Triple Negatif           | <median | 90±16.2         | 58.2              | 121.8            |          | 0,888    |
|                          | >median | 140±22.5        | 95.8              | 184.1            |          |          |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |         |                 |                   |                  |          |          |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> | <b>P</b> |          |
| Tüm Hastalar             | <median | 113.3 ±3.3      | 106.6             | 199.9            |          | 0,999    |
|                          | >median | 108.5±3.1       | 102.2             | 114.7            |          |          |
| Her2 pozitif             | <median | 78±1.3          | 75.4              | 80.7             |          | 0,466    |
|                          | >median | 78.9±2.2        | 74.5              | 83.3             |          |          |
| Triple Negatif           | <median | 106.7±5.2       | 96.5              | 117              |          | 0,681    |
|                          | >median | 104.7±4.9       | 95                | 114.3            |          |          |

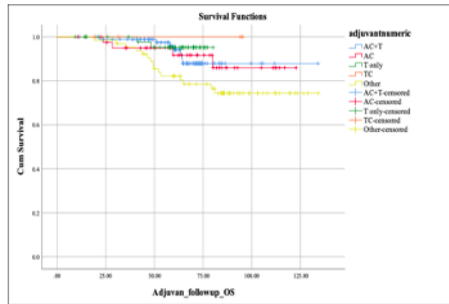
**Tablo 15. AGR –GSK ve HSK ilişkisi**

|                          |         | <b>GSK (ay)</b> | <b>GSK%95 GA</b>  |                  | <b>P</b> |
|--------------------------|---------|-----------------|-------------------|------------------|----------|
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> |          |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |         |                 |                   |                  |          |
| Tüm Hastalar             | <median | 124±16.8        | 90.9              | 157.1            | 0,246    |
|                          | >median | 105.1±9.4       | 86.5              | 123.8            |          |
| Her2 pozitif             | <median | 93±10.7         | 71.9              | 114              | 0,611    |
|                          | >median | 99.4±8.2        | 83.2              | 115.7            |          |
| Triple Negatif           | <median | 116.6±22.1      | 73.2              | 160              | 0,611    |
|                          | >median | 101.6±14.6      | 72.9              | 130.3            |          |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |         |                 |                   |                  |          |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> | <b>P</b> |
| Tüm Hastalar             | <median | 120.6±3.2       | 114.3             | 126.9            | 0,434    |
|                          | >median | 122.7±2.9       | 116.9             | 128.5            |          |
| Her2 pozitif             | <median | 125.2±3.7       | 117.8             | 132.5            | 0,254    |
|                          | >median | 131.6±2.4       | 126.8             | 136.6            |          |
| Triple Negatif           | <median | 104.5±5.1       | 94.5              | 114.6            | 0,362    |
|                          | >median | 115.4±3.4       | 108.6             | 122.3            |          |
|                          |         | <b>HSK (ay)</b> | <b>HSK %95 GA</b> |                  | <b>P</b> |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> |          |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |         |                 |                   |                  |          |
| Tüm Hastalar             | <median | 106.2±14.7      | 77.3              | 135.1            | 0,149    |
|                          | >median | 98.1±9.2        | 80                | 116.2            |          |
| Her2 pozitif             | <median | 58.8±5.3        | 48.3              | 69.2             | 0,134    |
|                          | >median | 66.7±4.5        | 57.8              | 75.5             |          |
| Triple Negatif           | <median | 121.3±24        | 74.1              | 168.4            | 0,353    |
|                          | >median | 103.1±14.5      | 74.5              | 131.7            |          |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |         |                 |                   |                  |          |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b>  | <b>Üst sınır</b> |          |
| Tüm Hastalar             | <median | 116±4.2         | 107.7             | 124.3            | 0,255    |
|                          | >median | 117.5±3.6       | 110.4             | 124.7            |          |
| Her2 pozitif             | <median | 77.8±2.2        | 73.4              | 82.2             | 0,198    |
|                          | >median | 80.7±1.5        | 77.7              | 83.7             |          |
| Triple Negatif           | <median | 101.7±5.9       | 90.1              | 113.2            | 0,720    |
|                          | >median | 109.2±4.5       | 100.3             | 118.1            |          |

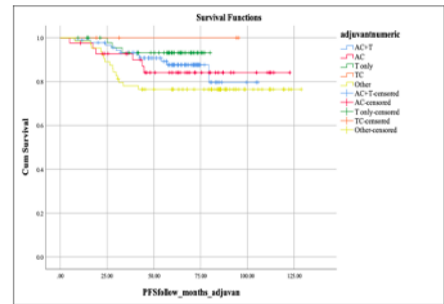
Adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan hastalar kemoterapi rejimlerine göre gruplandırıldı. Hastaların tedavi rejimlerine göre genel sağkalım ve hastalısız sağkalım analizleri yapıldı. Tedavi grupları arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tedavi rejimlerine göre dağılımı-olay sayısı **Tablo 16 ve Şekil 16**'da gösterilmiştir.

**Tablo 16. Adjuvan-Neoadjuvan Tedavi Alanlarda Olay Sayısının rejimlere göre Dağılımı**

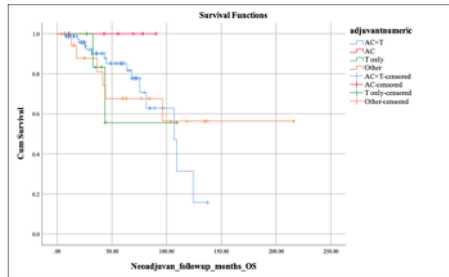
| Adjuvan tedavi           | Hasta Sayısı | Olay Sayısı |
|--------------------------|--------------|-------------|
| AC+T                     | 91           | 11          |
| AC                       | 42           | 6           |
| Sadece T                 | 49           | 3           |
| TC                       | 4            | 0           |
| Diğer rejimler           | 64           | 15          |
| <b>Toplam</b>            | <b>250</b>   | <b>35</b>   |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |              |             |
| AC+T                     | 81           | 15          |
| AC                       | 6            | 0           |
| Sadece T                 | 8            | 2           |
| Diğer rejimler           | 19           | 6           |
| <b>Toplam</b>            | <b>114</b>   | <b>23</b>   |



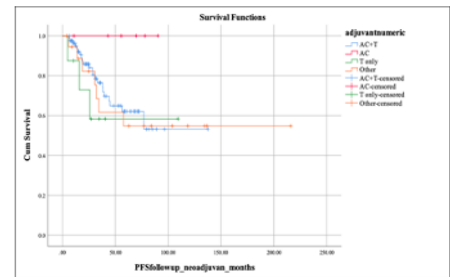
**P:0,118**



**P:0,155**



**P:0,639**



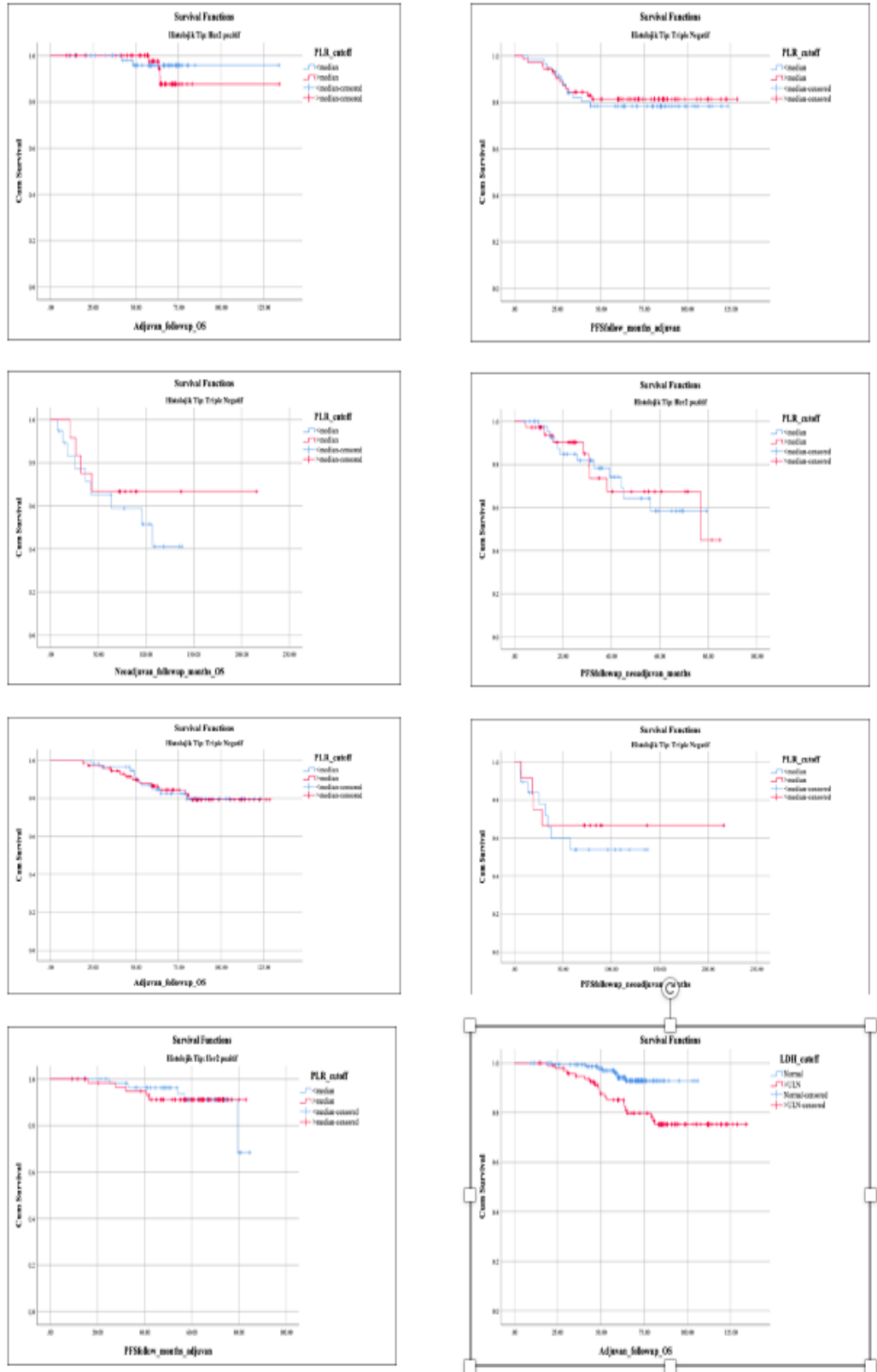
**P:0,326**

**Şekil 16. Kemoterapi rejimlerine göre sağkalım grafikleri**

Platelet/Lenfosit oranı (PLR) medyan değeri 364 hasta için hesaplandı. Medyan değer 143 olarak saptandı. Medyan değerın altında ve üstünde kalanlar olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi grubunda TNBC ve HER2 pozitif moleküler alt gruplar için genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için analizler yapıldı. GSK-HSK ile PLR arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo17 ve Şekil 17 ).

**Tablo 17. PLR- Genel Sağkalım Ve Hastalıksız Sağkalım İlişkisi**

|                          |         | <b>GSK (ay)</b> |                  | <b>GSK%95 GA</b>  |       | <b>p</b> |
|--------------------------|---------|-----------------|------------------|-------------------|-------|----------|
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b> | <b>Üst sınır</b>  |       |          |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |         |                 |                  |                   |       |          |
| Her2 pozitif             | <median | 102.5±5.6       | 91.5             | 113.6             | 0,244 |          |
|                          | >median | 87.7±11.3       | 65.4             | 109.9             |       |          |
| Triple Negatif           | <median | 87.2±12.4       | 62.9             | 111.5             | 0,472 |          |
|                          | >median | 154.2±25.2      | 104.6            | 203.7             |       |          |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |         |                 |                  |                   |       |          |
| Her2 pozitif             | <median | 130.2±2.6       | 125.1            | 135.3             | 0,480 |          |
|                          | >median | 125.3±4.1       | 117.1            | 133.4             |       |          |
| Triple Negatif           | <median | 109±4.1         | 100.8            | 117.1             | 0,970 |          |
|                          | >median | 112.8±4.1       | 104.6            | 120.9             |       |          |
|                          |         | <b>HSK (ay)</b> |                  | <b>HSK %95 GA</b> |       | <b>P</b> |
|                          |         | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b> | <b>Üst sınır</b>  |       |          |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> |         |                 |                  |                   |       |          |
| Her2 pozitif             | <median | 60±4.5          | 51.1             | 68.9              | 0,885 |          |
|                          | >median | 63.9±6          | 52.1             | 75.8              |       |          |
| Triple Negatif           | <median | 86.7±13.4       | 60.4             | 113.1             | 0,592 |          |
|                          | >median | 150.1±26.9      | 97.3             | 202.9             |       |          |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    |         |                 |                  |                   |       |          |
| Her2 pozitif             | <median | 79.8±1.9        | 76               | 83.7              | 0,980 |          |
|                          | >median | 78.4±1.9        | 74.5             | 82.2              |       |          |
| Triple Negatif           | <median | 102.6±5.3       | 92.1             | 113               | 0,722 |          |
|                          | >median | 109.3±4.8       | 99.8             | 118.9             |       |          |

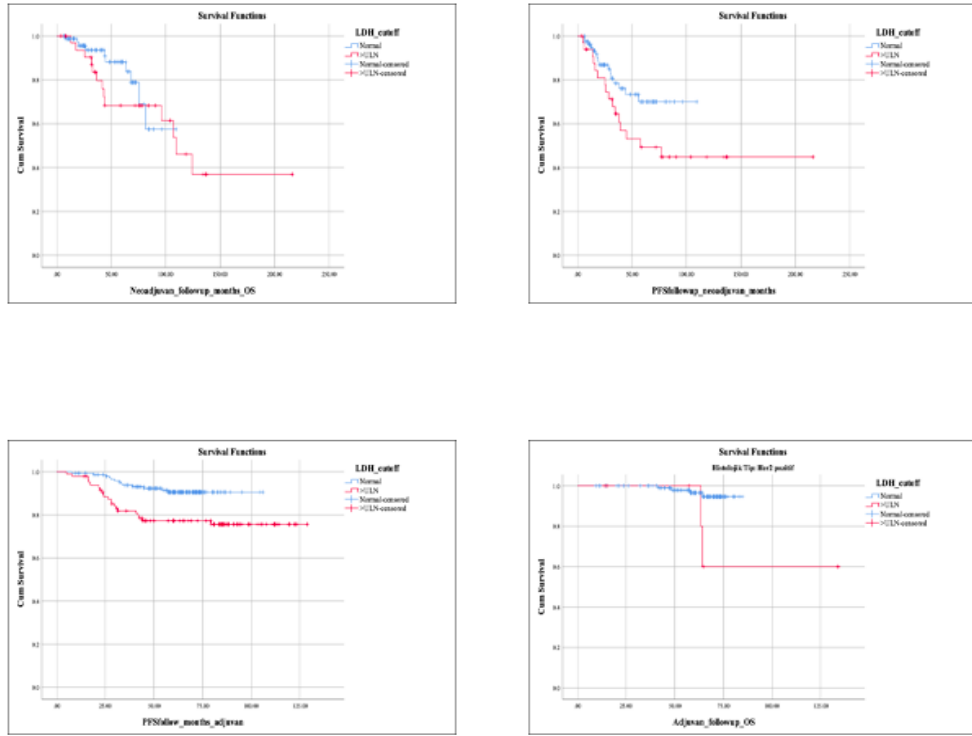


Şekil 17. PLR- Sağkalım Grafikleri

Hastaların sistemik tedavi öncesi bakılan Laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri analiz edildi ve hastalar laboratuvar üst sınırdan yukarda kalan ve normal değere sahip hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Laboratuvar üst sınırı 248 U/L olarak alındı. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan grupta sağkalım analizleri yapıldı. Adjuvan tedavi alan grupta yüksek LDH değeri olan hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım daha kötüydü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Neoadjuvan tedavi grubunda ise genel sağkalım için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken hastalısız sağkalım düşük LDH grubunda daha iyiydi ve fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı (**Tablo 18 ve Şekil 18**).

**Tablo 18. LDH- Genel Sağkalım Ve Hastalısız Sağkalım İlişkisi**

|                          |                | <b>GSK (ay)</b> |                  |                  | <b>p</b>     |
|--------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|--------------|
|                          |                | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b> | <b>Üst sınır</b> |              |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Normal</b>  | 89.4±5.4        | 78.7             | 100              | 0,377        |
|                          | <b>&gt;ULN</b> | 124.6±17.1      | 90.9             | 158.3            |              |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    | <b>Normal</b>  | 102±1.3         | 99.4             | 104.6            | <b>0,003</b> |
|                          | <b>&gt;ULN</b> | 113.9±3.9       | 106.1            | 121.7            |              |
|                          |                | <b>HSK (ay)</b> |                  |                  | <b>p</b>     |
|                          |                | <b>Ort.</b>     | <b>Alt sınır</b> | <b>Üst sınır</b> |              |
| <b>Neoadjuvan tedavi</b> | <b>Normal</b>  | 84.8±5.2        | 74.5             | 95.1             | <b>0,053</b> |
|                          | <b>&gt;ULN</b> | 114.3±17.4      | 80               | 148.5            |              |
| <b>Adjuvan tedavi</b>    | <b>Normal</b>  | 99±1.8          | 95.5             | 102.6            | <b>0,002</b> |
|                          | <b>&gt;ULN</b> | 104.6±4.5       | 95.7             | 113.4            |              |



**Şekil 18. LDH- Sağkalım Grafikleri**

Hastalar nod durumuna göre ayrılıp GSK ve HSK açısından tedavi alt gruplarında analiz edildi. Adjuvan tedavi alan 250 hastanın 127 'si nod negatif ike 123 hasta nod pozitif olarak saptandı. Bu hastaların sağkalım analizleri incelendiğinde GSK ve HSK için istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sırasıyla p değerleri ;0,056 ve 0,159 olarak bulundu.

Neoadjuvan tedavi alan hastaların 74 'ü nod pozitif iken 40 hasta ise nod negatif olarak saptandı. Bu hastaların GSK-HSK analizleri yapıldığında p değerleri sırasıyla 0,503 - 0,397 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.



## TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya’da meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmakla beraber kanserden ölümlerin de ikinci en sık nedenidir (1,2). Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (4). Ülkemizde meme kanseri sıklığı yıllar içerisinde yaklaşık 2.5 kat artmıştır. Yaşam tarzındaki değişiklikler, nüfusun artması ve yaşlanması, farkındalığın artması, tarama yöntemlerinin gelişmesi bu artışın nedenlerindedir (132). Bu nedenle ülkemizde ve dünyada meme kanseri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır ve kılavuzlar oluşturulmuştur.

Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler hastalığın seyrinin tahmin edilmesinde, sağkalım süresini öngörmeye ve tedaviyi şekillendirmede yardımcı olmaktadır. Özellikle son yıllarda NLR, PLR, AGR, pCR değerlerinin sağkalım ile ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir (133,134,135,136,137). Biz de çalışmamızda NLR, PLR, AGR, Pcr, LDH ve diğer klinikopatolojik özelliklerin sağkalım ile ilişkisini inceledik. Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı’nda yapılmış olup, çalışmaya 2000-2020 yılları arasında merkezimizde tanı almış ve tedavi görmüş 364 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar TNBC ve HER-2 pozitif meme kanserli hastalardan oluşmaktadır ve bu hastalar neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastane veritabanından retrospektif olarak hasta dosyaları taranmıştır. Hastaların klinik ve patolojik paramaterleri incelenerek sağkalımla ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan HER2 pozitif, TNBC ve tüm hasta grubunda ortalama ve ortanca tanı yaşı 48 olarak hesaplanmıştır. Cluze ve ark. 2009 yılında Fransa’da 4791 invaziv meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada ortanca tanı yaşı 60 olarak hesaplanmıştır (138). Cimprich ve ark. 2002 yılında ABD’de yaptığı 105 hastalık çalışmada meme kanseri hastalarında ortalama tanı yaşı 53 olarak saptanmıştır(139). Japonyada 2013 yılında Kurebayashi ve ark. HER 2 pozitif hastalarda yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 54 olarak bulunmuştur (140). Bauer ve ark. 2007 yılında 6370 TNBC hastası ile yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 54 olarak saptanmıştır (141). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı daha düşük

saptanmıştır. Farklılık zamanla tarama yöntemlerinin ve programlarının gelişmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ve farkındalığın ilerleyen yıllarda artmasından kaynaklı olarak olabilir.

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Klinik, genetik, histopatolojik ve moleküler birçok parametre hastalığın seyri üzerine etkilidir. Meme kanseri moleküler olarak dört alt sınıfta incelenir. Bunlar Luminal A, Luminal B, Her2 zengin ve Bazal benzeri(TNBC) 'dir (142). TNBC diğer alt tiplere göre daha agresif seyreder ve prognozu daha kötüdür. Çünkü TNBC 'de hormon tedavisi ve moleküler ajanlarla tedavide olduğu gibi hedefe yönelik tedavi şansı yoktur. TNBC hasta grubunda sistemik kemoterapi tedavinin temelini oluşturmaktadır (143,144,145). HER2 over ekspresyonu negatif prediktif ve negatif prognostik bir faktördür. Ancak HER2 pozitif hastalıkta tedavi seçenekleri daha fazladır, özellikle yeni gelişen kemoterapotik ve biyolojik ajanlarla sağkalım iyileşmiştir (146). Günümüzde HER2 pozitif ve TNBC hastalarında neoadjuvan kemoterapi kullanımı da giderek artmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 364 hastanın 161 tanesi TNBC iken 203 hasta HER2 pozitifdi. Bu hastalardan neoadjuvan tedavi alan grupta GSK ve HSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken adjuvan tedavi grubunda HER2 pozitif hastalarda TNBC hastalara kıyasla GSK ve HSK daha uzundu ve bu istatistiksel açıdan anlamlıydı. Hennigs ve ark. 2016 yılında yaptığı meme kanserinin moleküler alt tiplerinin prognozu ile ilgili çalışmada HER2 pozitif grupta TNBC grubuna kıyasla GSK ve HSK daha uzun saptanmıştır(147).Yine Howlander ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada GSK 'ın en iyi hormon pozitif meme kanserinde olduğu, HER2 pozitif grupta ise TNBC 'den daha uzun olduğu belirtilmiştir(148). Çalışmamızın sonuçları da bu iki çalışma ile paralellik göstermektedir.

Tümörün seyrinin nasıl olacağını gösteren, neoadjuvan kemoterapi yanıtını etkileyen, sağkalım üzerine etkili birçok faktör çalışmalarda artan şekilde incelenmektedir. Sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde ve progresyonunda önemli rolü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (149). NLR, PLR, AGR, LDH, CRP, RDW gibi belirteçler inflamatuvar durum hakkında bize bilgi sağlayabilir. Bu parametrelere basit kan testleri ile ulaşılabilir. Bu testleri yapmak kolay, ucuz ve hızlıdır.

Artmış nötrofillerin tümörün büyümesi, metastaz ve anjiogenez üzerine etkili olduğu görülmüştür (150,151,152). Lenfositler özellikle sitotoksik T lenfositler apopitozda rol oynar, tümör büyümesini engeller ve antitümör immün yanıtta rol alır (153, 154,155). Nötrofillerde artma ve lenfositlerde düşme sonucu artan NLR oranının kemoterapi yanıtı ile ilişkili olabileceği ve prognoz üzerinde etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (156,157).

Biz de çalışmamızda NLR medyan değerini hesaplayarak HER2pozitif ve TNBC hastalarında GSK-HSK ilişkisini inceledik. Ancak çalışmamızda istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık. NLR 'nin meme kanserindeki prognostik rolü, neoadjuvan tedavi yanıtını predikte edip etmediği ile ilgili artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Literatüre bakıldığında NLR'nin sadece meme kanserindeki prognostik-prediktif rolü değil diğer kanser türlerindeki(kolorektal, akciğer, RCC, mesane kanseri, hepatoselüler karsinom,pankreas kanseri vb.) rolüde araştırılmaktadır(158-163).

Azab ve ark. 2012 yılında 437 meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada yüksek NLR'ye sahip hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu ve 5 yıllık mortalitesinin daha fazla olduğunu belirtmiştir (134). Chae ve ark.'nın 2018 yılında 87 meme kanseri hastası ile yaptığı çalışmada yüksek NLR'nin daha düşük 5 yıllık hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada NLR değerinin neoadjuvan tedavi yanıtını değerlendirmede prediktif faktör olduğu belirtilmiştir (151). Oditura ve ark 2016 yılında 300 erken evre meme kanseri hastasını dahil ettiği çalışmada yüksek NLR 'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve NLR 'nin prognostik önemi olduğunu saptamıştır (164). Duan ve ark. 'nın 2018 yılında yaptığı 21 çalışmanın meta analizinde yüksek NLR'nin düşük genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada NLR değerinin cerrahiden fayda görece hastaları belirlemede kullanılabileceği ve preoperatif prognostik biyomarker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (165). Cihan ve ark'nın 2014 yılında 350 non-metastatik meme kanseri hastası ile yaptığı çalışmada NLR oranının prognoz ve sağkalıma etkisinin olmadığı saptanmıştır (166).

Trombositler PDGF, TGF-B, PD-ECGF gibi çok sayıda büyüme faktörü içermektedir. Trombosit kaynaklı bu büyüme faktörler kanser hücreleri tarafından bol miktarda salınır ve kanserin büyümesine katkıda bulunur (167,168,169).

Dolaşımdaki trombosit sayısının serum VEGF düzeyi ile doğrudan ilişkisi vardır (170). Artan trombosit sayısı sonucu VEGF salınımı ile anjiogenezi uyararak tümör büyümesini artırmaktadır (171,172).

PLR'nin meme kanseri ve diğer kanser türleri (gastrik, kolorektal, pankreas, over) için prognostik önemi birçok çalışmanın konusu olmuştur (173,174,175,176,177). Biz de çalışmamızda PLR medyan değerini 143 olarak hesapladık ve PLR ile TNBC-HER2 pozitif grupta genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizi yaptık. Ancak PLR ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Krenn-Pilko ve ark. 2014 yılında 793 non-metastatik meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada PLR 'nin sağkalım için prognostik önemi olduğunu vurgulamıştır (178). Zhu ve ark. 2017 yılında 3741 hastadan oluşan 7 çalışmanın meta-analizinde yüksek PLR değerinin kötü düşük genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğunu belirtmiştir (179). Asano ve ark. 177 meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada PLR 'nin neoadjuvan tedavi yanıtında önemli bir prediktör faktör olduğunu saptamıştır (180).

Cihan ve ark. 350 meme kanseri hastasını dahil ettikleri çalışmada PLR 'nin prognostik önemi olmadığını saptamışlardır(166).Ulaş ve ark. 2015 yılında 187 HER2 pozitif meme kanseri hastasında yaptığı çalışmada PLR 'nin prognoz ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir(181).Yao ve ark.2014 yılında yapmış oldukları 608 hastanın olduğu çalışmada PLR'nin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımla ilişkisi olmadığını belirtmiştir(157).

Karsinogenezde önemli olan sistemik inflamatuvar belirteçler arasında albumin ve globulin de yer almaktadır. Albumin hücre büyümesini ve DNA replikasyonunu stabilize eder (182). Albumin üretimi inflamasyon ve yetersiz beslenme durumunda baskılanabilir(183). Düşük albumin seviyelerinin çok sayıda kanserde kötü prognoz ile ilişkili olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (184,185). Bazı araştırmalarda ise yüksek albumin seviyelerinin tümör hücrelerinin büyümesini engelliyebileceği belirtilmiştir (182,186). Globulin yüksekliği özellikle inflamatuvar durumlarda görülmekle beraber meme kanseri ve kolorektal kanserde kötü sağkalımla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (187,188). Artmış AGR 'nin meme

kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, renal hücreli karsinom ve laringeal skuamöz hücreli karsinom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde sağkalımla ilişkili olduğu ve prognostik değeri olduğu belirtilmiştir(189-194).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 364 hasta AGR için medyan değer hesaplanması sonrası sağkalım analizleri yapıldı. Ancak literatürün aksine biz çalışmamızda AGR ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Azab ve ark. 2013 yılında yayınladığı 354 meme kanseri hastasından oluşan çalışmalarında yüksek AGR 'nin daha düşük 5 yıllık mortalite ile ilişkili olduğunu ve sağkalım için prediktif değeri olduğunu belirtmiştir(183).Xuan ve ark. 2019 yılında 286 TNBC hastası ile yaptığı çalışmada düşük AGR 'nin daha düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamıştır(133).

Laktat dehidrogenaz (LDH) glikolitik yolda görevli bir enzimdir (194). Artmış LDH düzeyleri tümör hücrelerinin anaerobik glikoliz ihtiyacında ve metabolik gereksinimlerini karşılamada rol almaktadır (195). LDH düzeyinin prognostik değeri farklı kanser türlerinde(meme, gastrik karsinom, biliyer trakt kanserleri) araştırılmıştır (196,197,198). Non-Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik indekste LDH 'da bulunmaktadır(199).

Meme kanserinde de LDH 'in prognostik değeri birçok çalışmada araştırılmıştır (196,200-202). Biz de çalışmamızda LDH değerinin sağkalım ile ilişkisini adjuvan ve neoadjuvan tedavi alan grupta analiz ettik. Adjuvan tedavi alan grupta genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha uzundu.Neoadjuvan tedavi alan grupta ise hastalıksız sağkalım daha uzundu.Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Agrawal ve ark. 2016 yılında 83 meme kanseri hastasında yaptığı çalışma sonucunda yüksek LDH seviyesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (195). Liu ve ark. 2019 yılında yaptığı 6102 hastanın dahil edildiği 11 çalışmanın meta-analiz sonucunda yüksek serum LDH değerinin daha kötü genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu ve LDH 'ın meme kanserinde prognostik bir faktör olabileceğini belirtmiştir (203). Liu X. Ve ark 'nın 2015 yılında 2425 non-metastatik meme kanseri hastasıyla yaptığı çalışmada da yüksek LDH değerlerinin daha kötü 5

yıllık sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada LDH prognostik değerinin özellikle evre 2 ve 3 tümörlerde belirgin olduğu belirtilmiştir (189).

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda nihai sonlanım noktası pCR 'dır. Patolojik tam yanıt meme dokusu ve aksillada invaziv rezidüel kanser olmamasıdır (23). Patolojik tam yanıt genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için prognostik öneme sahiptir. Patolojik tam yanıt olan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha iyidir (202,203,206).Bizde çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt olan ve olmayan hastaları sağkalım açısından değerlendirdik.Çalışmamızda patolojik tam yanıt olan hastalarda hastalıksız sağkalım daha iyiydi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı. Patolojik tam yanıt olan hastalarda genel sağkalımda ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Houssami ve ark. 30 çalışmadan 11.695 hastayı dahil ettiği meta analizde HER2 pozitif /Hormon resptörü negatif ve TNBC moleküler alt gruplarında patolojik tam yanıt olasılığının daha fazla olduğunu belirtmiştir (207). Bizim çalışmamızda patolojik tam yanıt olan %52.6 hastada görülmüştür. Literatüre göre daha fazla hastada patolojik tam yanıt olmasının sebebi çalışmaya sadece TNBC ve HER2 pozitif hastaların dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Spring ve ark.'nın 52 çalışmadan toplam 27.895 hastayı dahil ettiği çalışmada patolojik tam yanıt daha iyi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımla ilişkili bulunmuştur (208).

## **Sonuçlar-Kısıtlılıklar**

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

Araştırmamızda lokal TNBC ve HER2 pozitif meme kanseri hastalarının retrospektif olarak klinikopatolojik özelliklerini değerlendirdik ve bu parametrelerin sağkalım ilişkisini inceledik. Patolojik tam yanıt alınan hastalarda hastalıksız sağkalım daha iyiydi ancak genel sağkalım ile anlamlı ilişki saptamadık. Radyolojik tam yanıt alınan hastalarda genel sağkalım daha uzundu. Kemoterapi rejimleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamadık. Hasta sayımızın az olması nedeniyle sonucun bu şekilde olduğunu düşünüyoruz.

NLR-PLR-AGR gibi inflamatuvar belirteçlerle sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamadık. Yüksek LDH değerinin daha kötü genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu saptadık.

1. Literatür incelendiğinde özellikle inflamatuvar belirteçlerin prognostik ve prediktif öneminin daha çok araştırıldığı görülmektedir.

2. NLR –PLR –AGR –LDH parametrelerinin neoadjuvan kemoterapi yanıtındaki rolü ve sağkalım için prognostik önemi olduğu çalışmalarda görülmüştür.

3. Bizim çalışmamızda sadece LDH için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

4. Neoadjuvan yanıtı predikte edecek faktörleri önceden bilmek ve bu faktörlere göre tedaviyi kişiselleştirmek, tedavi seçimi ve yan etki yönetiminde büyük kolaylık sağlayacaktır.

5. NLR-PLR-AGR ile ilgili bizim çalışmamızda anlamlı sonuçlar olmasa da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Viale, Pamela Hallquist. "The American Cancer Society's facts & figures: 2020 edition." *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* 11.2 (2020): 135.
  2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide,08.05.2021 tarihinde erişildi.Erişim adresi:<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
  3. Global Cancer Statistics 2020:Turkey, 09.05.2021 tarihinde erişildi.Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
- Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide
4. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri, 2016, 09.5.2021 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2016.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2016.pdf)
  - 5.DeVita, Vincent T., Theodore S. Lawrence, and Steven A. Rosenberg. *Cancer: principles & practice of oncology, 11th edition*, 2019.
  6. Weigelt, Britta, et al. "Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer." *Cancer research* 65.20 (2005): 9155-9158.
  - 7.Howlader, Nadia, et al. "US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106.5 (2014).
  8. Cancer Genome Atlas Network. "Comprehensive molecular portraits of human breast tumours." *Nature* 490.7418 (2012): 61.
  9. Rouzier, Roman, et al. "Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy." *Clinical cancer research* 11.16 (2005): 5678-5685.
  10. Waks, Adrienne G., and Eric P. Winer. "Breast cancer treatment: a review." *Jama* 321.3 (2019): 288-300.
  - 11.Cercek, Andrea, et al. "Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer." *JAMA oncology* 4.6 (2018): e180071-e180071.



12. Gillen, Sonja, et al. "Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages." *PLoS med* 7.4 (2010): e1000267.
13. Blumenthal, Gideon M., et al. "Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 13.12 (2018): 1818-1831.
14. Lordick, F., et al. "Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer." *British journal of surgery* 91.5 (2004): 540-551.
15. Haddad, Tufia C., and Matthew P. Goetz. "Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer." *Annals of surgical oncology* 22.5 (2015): 1408-1415.
16. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "Hallmarks of cancer: the next generation." *cell* 144.5 (2011): 646-674.
17. Dolan, Ross D., et al. "The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: a systematic review." *Critical reviews in oncology/hematology* 132 (2018): 130-137.
18. Wulaningsih, Wahyu, et al. "Prediagnostic serum inflammatory markers in relation to breast cancer risk, severity at diagnosis and survival in breast cancer patients." *Carcinogenesis* 36.10 (2015): 1121-1128.
19. Ishibashi, Yusuke, et al. "Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: Systematic review and meta-analysis." *Annals of gastroenterological surgery* 4.1 (2020): 56-63.
20. Park, Byung Kwan, et al. "Systemic inflammatory markers as prognostic factors in stage IIA colorectal cancer." *Journal of surgical oncology* 114.2 (2016): 216-221.
21. Kaufmann, Manfred, et al. "Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer." *Annals of surgical oncology* 19.5 (2012): 1508-1516.
22. Cortazar, Patricia, and Charles E. Geyer. "Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer." *Annals of surgical oncology* 22.5 (2015): 1441-1446.
23. Del Prete, Salvatore, et al. "Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience." *Oncology letters* 18.4 (2019): 3873-3879.
24. Niederhuber, John E. "Neoadjuvant therapy." *Annals of surgery* 229.3 (1999): 309.

25. Berry, Donald A., et al. "Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer." *New England Journal of Medicine* 353.17 (2005): 1784-1792.
26. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019. 69(1): p. 7-34.
27. Bakanlığı, TC Sağlık, Sağlık Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼đ¼, and Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. "TC Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1170 ISBN: 978-975-590-771-0."
28. Parida, Sheetal, and Dipali Sharma. "Microbial alterations and risk factors of breast cancer: connections and mechanistic insights." *Cells* 9.5 (2020): 1091.
29. Cronin, Kathleen A., et al. "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics." *Cancer* 124.13 (2018): 2785-2800.
30. American Cancer Society Breast Cancer Facts and Figures-2019-2020, 23.05.2021 tarihinde erişildi. Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
31. Anders, Carey K., et al. "Breast cancer before age 40 years." *Seminars in oncology*. Vol. 36. No. 3. WB Saunders, 2009.
32. Breast cancer statistics, 2019, 23.05.2021 tarihinde erişildi. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21583>
33. Lalloo, Fiona, et al. "BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives." *European journal of cancer* 42.8 (2006): 1143-1150.
34. Bleyer, A. O. L. M., et al. "Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000." *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. (2006).
35. Kurian, Allison W., et al. "Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients." *Journal of Clinical Oncology* 37.15 (2019): 1305.
36. Thompson, Douglas W. "Genetic epidemiology of breast cancer." *Cancer* 74.S1 (1994): 279-287.
37. Chen, Yue, et al. "Epidemiology of contralateral breast cancer." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 8.10 (1999): 855-861.

38. Boyd, Norman F., et al. "Mammographic density and the risk and detection of breast cancer." *New England journal of medicine* 356.3 (2007): 227-236.
39. Dyrstad, Sara W., et al. "Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis." *Breast cancer research and treatment* 149.3 (2015): 569-575.
40. Bernstein, Leslie. "Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer." *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 7.1 (2002): 3-15.
41. Newcomb, Polly A., et al. "Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer." *New England Journal of Medicine* 330.2 (1994): 81-87.
42. Enger, Shelley M., et al. "Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 7.5 (1998): 365-369.
43. Dianatinasab, Mostafa, et al. "Dietary patterns and risk of invasive ductal and lobular breast carcinomas: a systematic review and meta-analysis." *Clinical breast cancer* (2020).
44. Wu, Anna H., et al. "Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans." *The American journal of clinical nutrition* 68.6 (1998): 1437S-1443S.
45. Garland, Miriam, et al. "Antioxidant micronutrients and breast cancer." *Journal of the American college of nutrition* 12.4 (1993): 400-411.
46. Hunter, David J., and Walter C. Willett. "Diet, body size, and breast cancer." *Epidemiologic reviews* 15.1 (1993): 110-132.
47. Siiteri, P. K. "Role of extraglandular estrogen in human endocrinology." *Handbook of physiology* 2 (1973): 615-629.
48. Rainey, Linda, et al. "The impact of alcohol consumption and physical activity on breast cancer: the role of breast cancer risk." *International journal of cancer* 147.4 (2020): 931-939.
49. Hardefeldt, Prue J., et al. "Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: a meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies." *Clinical breast cancer* 18.4 (2018): e601-e612.
50. Chlebowski, Rowan T., et al. "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial." *Jama* 289.24 (2003): 3243-3253.
51. Elkin, Elena B., et al. "Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-

- institutional, matched cohort study." *Journal of clinical oncology* 29.18 (2011): 2466.
52. Caughran, Jamie, et al. "The Effect of the 2009 USPSTF breast cancer screening recommendations on breast cancer in Michigan: A longitudinal study." *The breast journal* 24.5 (2018): 730-737.
53. Irwig, L., P. Macaskill, and N. Houssami. "Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: the triple test." *The Breast* 11.3 (2002): 215-220.
54. Bartella, Lia, et al. "Imaging breast cancer." *Radiologic Clinics* 45.1 (2007): 45-67.
55. TRD Yeterlilik Kurulu, Rehber ve Standartlar Komitesi, 12.06.2021 tarihinde erişildi.Erişim adresi:<https://www.turkrad.org.tr/assets/standartlar/meme-tarama-rehberi.pdf>
56. Berg, Wendie A. "Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666." *American Journal of Roentgenology* 180.5 (2003): 1225-1228.
57. Morrow, Monica, Janet Waters, and Elizabeth Morris. "MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment." *The Lancet* 378.9805 (2011): 1804-1811.
58. Saslow, Debbie, et al. "American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography." *CA: a cancer journal for clinicians* 57.2 (2007): 75-89.
59. ACR BI-RADS Atlas-Reporting System,12.06.2021 tarihinde erişildi.Erişim adresi: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
60. Holloway, Claire MB, and Anna R. Gagliardi. "Percutaneous needle biopsy for breast diagnosis: how do surgeons decide?." *Annals of surgical oncology* 16.6 (2009): 1629-1636.
61. Oeffinger, Kevin C., et al. "Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society." *Jama* 314.15 (2015): 1599-1614.
62. Siu, Albert L. "Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement." *Annals of internal medicine* 164.4 (2016): 279-296.
63. Klarenbach, Scott, et al. "Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40–74 years who are not at increased risk for breast cancer." *CMAJ* 190.49 (2018): E1441-E1451.

64. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı, Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.15.06.2021 tarihinde erişildi. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
65. Giuliano, Armando E., et al. "Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual." *CA: a cancer journal for clinicians* 67.4 (2017): 290-303.
66. Malhotra, Gautam K., et al. "Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers." *Cancer biology & therapy* 10.10 (2010): 955-960.
67. Bijker, Nina, et al. "Is DCIS breast cancer, and how do I treat it?." *Current treatment options in oncology* 14.1 (2013): 75-87.
- 68-60. Sokolova, Anna, and Sunil R. Lakhani. "Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates." *Modern Pathology* (2020): 1-7.
69. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>.
70. Johnson, Karen S., Emily F. Conant, and Mary Scott Soo. "Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists." *Journal of Breast Imaging* (2021).
71. Fragomeni, Simona Maria, Andrew Sciallis, and Jacqueline S. Jeruss. "Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer." *Surgical Oncology Clinics* 27.1 (2018): 95-120.
72. Prat, Aleix, et al. "Prognostic significance of progesterone receptor–positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer." *Journal of clinical oncology* 31.2 (2013): 203.
73. Cheang, Maggie CU, et al. "Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 101.10 (2009): 736-750.
74. Burstein, Harold J. "The distinctive nature of HER2-positive breast cancers." *New England Journal of Medicine* 353.16 (2005): 1652.
75. Soerjomataram, Isabelle, et al. "An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 107.3 (2008): 309-330.

76. Hayes, Daniel F., Claudine Isaacs, and Vered Stearns. "Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis." *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 6.4 (2001): 375-392.
77. Carter, Christine L., Carol Allen, and Donald E. Henson. "Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases." *Cancer* 63.1 (1989): 181-187.
78. Rosen, Paul Peter, et al. "Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up." *Journal of clinical oncology* 11.11 (1993): 2090-2100.
79. Arriagada, Rodrigo, et al. "Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period." *Cancer* 106.4 (2006): 743-750.
80. Cianfrocca, Mary, and Lori J. Goldstein. "Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer." *The oncologist* 9.6 (2004): 606-616.
81. Rosen, Paul Peter, et al. "Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years." *Journal of Clinical Oncology* 7.9 (1989): 1239-1251.
82. Fisher, Bernard, et al. "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 347.16 (2002): 1233-1241.
83. Tasci, Halil Ibrahim, et al. "Meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi deneyimimiz/Our experience in breast conserving surgery in breast cancers." *Dicle Tip Dergisi* 41.4 (2014): 651.
84. Veronesi, Umberto, et al. "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer." *New England Journal of Medicine* 347.16 (2002): 1227-1232.
85. Fajdic, Josip, et al. "Criteria and procedures for breast conserving surgery." *Acta Informatica Medica* 21.1 (2013): 16.
86. Weiss, Anna, et al. "Evolution in practice patterns of axillary management following mastectomy in patients with 1–2 positive sentinel nodes." *Breast cancer research and treatment* 176.2 (2019): 435-444.
87. Recht, Abram, et al. "Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology." *Journal of clinical oncology* 19.5 (2001): 1539-1569.

88. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *The Lancet* 366.9503 (2005): 2087-2106.
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials." *The Lancet* 378.9804 (2011): 1707-1716.
90. Balic, Marija, et al. "St. Gallen/Vienna 2019: a brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment." *Breast Care* 14.2 (2019): 103-110.
91. Recht, Abram, et al. "Postmastectomy radiotherapy: an american society of clinical oncology, american society for radiation oncology, and society of surgical oncology focused guideline update." *Practical radiation oncology* 6.6 (2016): e219-e234.
92. Overgaard, Marie, et al. "Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial." *The Lancet* 353.9165 (1999): 1641-1648.
93. Ragaz, Joseph, et al. "Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial." *Journal of the National Cancer Institute* 97.2 (2005): 116-126.
94. Overgaard, Marie, et al. "Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 337.14 (1997): 949-955.
95. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3. 2019. NCCN.org
- 96-88. Park, Yeon Hee, et al. "A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small ( $\leq 1$  cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment?." *Breast cancer research and treatment* 119.3 (2010): 653-661.
97. Burstein, Harold J., et al. "Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019." *Annals of Oncology* 30.10 (2019): 1541-1557.

98. Von Minckwitz, Gunter, et al. "Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 377.2 (2017): 122-131
99. Joensuu, Heikki, et al. "Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial." *JAMA oncology* 4.9 (2018): 1199-1206.
100. Pivot, Xavier, et al. "6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial." *The lancet oncology* 14.8 (2013): 741-748.
101. Asselain, Bernard, et al. "Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials." *The Lancet Oncology* 19.1 (2018): 27-39.
102. Kupstas, Amanda R., et al. "Effect of surgery type on time to adjuvant chemotherapy and impact of delay on breast cancer survival: a National Cancer Database analysis." *Annals of surgical oncology* 26.10 (2019): 3240-3249.
103. Gianni, Luca, and Pinuccia Valagussa. "Anthracyclines and early breast cancer: the end of an era?." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27.8 (2009): 1155-1157.
104. Henderson, I. Craig, et al. "Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer." *Journal of clinical oncology* 21.6 (2003): 976-983.
105. Fisher, Bernard, et al. "Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Updated findings from national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials." *Journal of the National Cancer Institute* 96.24 (2004): 1823-1831.
106. Swain, Sandra M., et al. "Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial." *Journal of clinical oncology* 31.26 (2013): 3197.
107. Joensuu, Heikki, et al. "Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial." *J Clin Oncol* 30.1 (2012): 11-18.



108. Masuda, Norikazu, et al. "Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 376.22 (2017): 2147-2159.
109. Gianni, Luca, et al. "Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort." *The Lancet* 375.9712 (2010): 377-384.
110. Lumachi, F., et al. "Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer." *Current medicinal chemistry* 20.5 (2013): 596-604.
111. Goel, Shom, et al. "LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women." *Cochrane database of systematic reviews* 4 (2009).
112. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *The Lancet* 365.9472 (2005): 1687-1717.
113. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials." *The lancet* 378.9793 (2011): 771-784.
114. Davies, Christina, et al. "Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial." *The Lancet* 381.9869 (2013): 805-816.
115. Perez, Edith A. "Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer." *Annals of Oncology* 18 (2007): viii26-viii35.
116. Fisher, Bernard, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study." *Journal of the National Cancer Institute* 97.22 (2005): 1652-1662.
117. Masuda, Norikazu, et al. "Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial." *The lancet oncology* 13.4 (2012): 345-352.
118. Gnant, Michael, et al. "Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer." *New England Journal of Medicine* 360.7 (2009): 679-691.
119. Ménard, Sylvie, et al. "HER2 as a prognostic factor in breast cancer." *Oncology* 61.Suppl. 2 (2001): 67-72.

120. Scaltriti, Maurizio, et al. "Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 99.8 (2007): 628-638.
121. Oh, Do-Youn, and Yung-Jue Bang. "HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer." *Nature Reviews Clinical Oncology* 17.1 (2020): 33-48.
122. Piccart-Gebhart, Martine J., et al. "Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 353.16 (2005): 1659-1672.
123. Tan-Chiu, Elizabeth, et al. "Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: NSABP B-31." *Journal of Clinical Oncology* 23.31 (2005): 7811-7819.
124. Slamon, Dennis, et al. "Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 365.14 (2011): 1273-1283.
125. Goldhirsch, Aron, et al. "2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial." *The Lancet* 382.9897 (2013): 1021-1028.
126. Den Hollander, Petra, Michelle I. Savage, and Powel H. Brown. "Targeted therapy for breast cancer prevention." *Frontiers in oncology* 3 (2013): 250.
127. Verma, Sunil, et al. "Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer." *New England Journal of Medicine* 367.19 (2012): 1783-1791.
128. Martin, Miguel, et al. "Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The lancet oncology* 18.12 (2017): 1688-1700.
129. Burstein, Harold J., et al. "Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer." *J Clin Oncol* 28.8 (2010): 1301-1307.
130. Geyer, Charles E., et al. "Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer." *New England journal of medicine* 355.26 (2006): 2733-2743.
131. Petrelli, Fausto, et al. "The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: a systematic review and pooled analysis." *European Journal of Cancer* 84 (2017): 141-148.

132. Özmen, Vahit, Tolga Özmen, and Volkan Doğru. "Breast Cancer in Turkey; An analysis of 20.000 patients with breast cancer." *European journal of breast health* 15.3 (2019): 141.
133. Xuan, Qijia, et al. "Combination of the preoperative albumin to globulin ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in patients with triple negative breast cancer." *Cancer management and research* 11 (2019): 5125.
134. Azab, Basem, et al. "Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients." *Medical oncology* 30.1 (2013): 432.
135. Patel, Dilan A., et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 174.2 (2019): 443-452.
136. Nakashoji, Ayako, et al. "Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer." *Oncology letters* 14.4 (2017): 4135-4141.
137. Vernieri, Claudio, et al. "The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer." *Scientific reports* 8.1 (2018): 1-10.
138. Cluze, C., et al. "Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 117.1 (2009): 121-129.
139. Cimprich, Bernadine, David L. Ronis, and Gloria Martinez-Ramos. "Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors." *Cancer practice* 10.2 (2002): 85-93.
140. Kurebayashi, Junichi, et al. "Prognostic value of phosphorylated HER2 in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab." *Breast cancer* 22.3 (2015): 292-299.
141. Bauer, Katrina R., et al. "Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry." *Cancer* 109.9 (2007): 1721-1728.
142. Gámez-Pozo, Angelo, et al. "Functional proteomics outlines the complexity of breast cancer molecular subtypes." *Scientific Reports* 7.1 (2017): 1-13.
143. Liedtke, Cornelia, et al. "Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer." *Journal of clinical oncology* 26.8 (2008): 1275-1281.

144. Fisher, Carla S., et al. "Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response." *Annals of surgical oncology* 19.1 (2012): 253-258.
145. Li, Xiaoxian, et al. "Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 161.2 (2017): 279-287.
146. Engel, Ryan H., and Virginia G. Kaklamani. "HER2-positive breast cancer." *Drugs* 67.9 (2007): 1329-1341.
147. Hennigs, André, et al. "Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study." *BMC cancer* 16.1 (2016): 734.
148. Howlader, Nadia, et al. "Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 27.6 (2018): 619-626.
14. Jiang, Xinguo, and David J. Shapiro. "The immune system and inflammation in breast cancer." *Molecular and cellular endocrinology* 382.1 (2014): 673-682.
150. Balkwill, Fran, and Alberto Mantovani. "Inflammation and cancer: back to Virchow?." *The lancet* 357.9255 (2001): 539-545.
151. Chae, S., et al. "Neutrophil–lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer." *Current Oncology* 25.2 (2018): e113.
152. McCourt, M., et al. "Activated human neutrophils release hepatocyte growth factor/scatter factor." *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 27.4 (2001): 396-403.
153. Mahmoud, Sahar MA, et al. "Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer." *Journal of clinical oncology* 29.15 (2011): 1949-1955.
154. Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. "The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting." *Immunity* 21.2 (2004): 137-148.
155. Niederhuber, John E. "Cancer vaccines: the molecular basis for T cell killing of tumor cells." *The Oncologist* 2.5 (1997): 280-283.
156. Rossi, Lorena, et al. "High neutrophil-to-lymphocyte ratio persistent during first-line chemotherapy predicts poor clinical outcome in patients with advanced urothelial cancer." *Annals of surgical oncology* 22.4 (2015): 1377-1384.

157. Yao, Minya, et al. "Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer." *OncoTargets and therapy* 7 (2014): 1743
158. Ying, Hou-Qun, et al. "The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients." *Medical oncology* 31.12 (2014): 305.
159. Ozyurek, Berna Akinci, et al. "Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases." *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 18.5 (2017): 1417.
160. Rajwa, P., et al. "Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22.10 (2018): 3027-3037.
161. Hu, Hong, et al. "Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients." *World journal of urology* 35.2 (2017): 261-270.
162. Lai, Quirino, et al. "Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer." *Transplant international* 27.1 (2014): 32-41.
163. Stotz, M., et al. "Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer." *British journal of cancer* 109.2 (2013): 416-421.
164. Orditura, Michele, et al. "Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for prediction of distant metastasis-free survival (DMFS) in early breast cancer: a propensity score-matched analysis." *ESMO open* 1.2 (2016): e000038.
165. Duan, Junwu, Linlin Pan, and Ming Yang. "Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: a meta-analysis." *Medicine* 97.49 (2018).
166. Cihan, Yasemin Benderli, et al. "Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15.10 (2014): 4225-4231.
167. Miyazono, Kohei, et al. "Purification and properties of an endothelial cell growth factor from human platelets." *Journal of Biological Chemistry* 262.9 (1987): 4098-4103.
168. Miyazono, Kohei, et al. "Latent forms of TGF- $\beta$ : Structure and biology." *Annals of the New York Academy of Sciences* 593.1 (1990): 51-58.

169. Heldin, Carl-Henrik, and Bengt Westermark. "Platelet-derived growth factor: mechanism of action and possible in vivo function." *Cell regulation* 1.8 (1990): 555-566.
170. Benoy, Ina, et al. "Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients." *Clinical breast cancer* 2.4 (2002): 311-315.
171. Dvorak, H. F., et al. "Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis." *Vascular Growth Factors and Angiogenesis* (1999): 97-132.
172. Bambace, N. M., and C. E. Holmes. "The platelet contribution to cancer progression." *Journal of thrombosis and haemostasis* 9.2 (2011): 237-249.
173. Asher, Viren, et al. "Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer." *Clinical and Translational Oncology* 13.7 (2011): 499-503.
174. Kwon, Hyuk-Chan, et al. "Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer." *Biomarkers* 17.3 (2012): 216-222.
175. Lee, Yoo-Young, et al. "Pretreatment neutrophil: lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma." *Anticancer research* 32.4 (2012): 1555-1561.
176. Smith, Richard A., et al. "Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma." *The American Journal of Surgery* 197.4 (2009): 466-472.
177. Koh, C. H., et al. "Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer." *British journal of cancer* 113.1 (2015): 150-158.
178. Krenn-Pilko, S., et al. "The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients." *British journal of cancer* 110.10 (2014): 2524-2530.
179. Zhu, Yanyun, et al. "Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer." *Oncotarget* 8.1 (2017): 1023.
180. Asano, Yuka, et al. "Platelet-lymphocyte ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer." *PloS one* 11.7 (2016): e0153459.

181. Ulas, Arife, et al. "Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab?." *lung cancer* 18 (2015): 20.
182. Seaton, Kenneth. "Albumin concentration controls cancer." *Journal of the National Medical Association* 93.12 (2001): 490.
183. Gupta, Digant, and Christopher G. Lis. "Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature." *Nutrition journal* 9.1 (2010): 1-16.
184. Gabay, Cem, and Irving Kushner. "Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation." *New England journal of medicine* 340.6 (1999): 448-454.
185. Barber, Matthew D., James A. Ross, and Kenneth CH Fearon. "Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer." *Nutrition and cancer* 35.2 (1999): 106-110.
186. Kudarha, Ritu R., and Krutika K. Sawant. "Albumin based versatile multifunctional nanocarriers for cancer therapy: fabrication, surface modification, multimodal therapeutics and imaging approaches." *Materials Science and Engineering: C* 81 (2017): 607-626.
187. Wen, Jiahuai, et al. "The practicability of a novel prognostic index (PI) model and comparison with Nottingham Prognostic Index (NPI) in Stage I–III breast cancer patients undergoing surgical treatment." *PloS one* 10.11 (2015): e0143537.
188. Li, Qingguo, et al. "High preoperative serum globulin in rectal cancer treated with neoadjuvantive chemoradiation therapy is a risk factor for poor outcome." *American journal of cancer research* 5.9 (2015): 2856.
189. Liu, Xiaolan, et al. "Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer." *Carcinogenesis* 36.2 (2015): 243-248.
190. Chen, Zhen, et al. "Preoperative albumin to globulin ratio predicts survival in clear cell renal cell carcinoma patients." *Oncotarget* 8.29 (2017): 48291.
191. Azab, Basem N., et al. "Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients." *The American Journal of Surgery* 206.5 (2013): 764-770.
192. Chen, Wan-Zhi, et al. "Preoperative albumin/globulin ratio has predictive value for patients with laryngeal squamous cell carcinoma." *Oncotarget* 8.29 (2017): 48240.

193. Park, Sehhoon, et al. "Pretreatment albumin-to-globulin ratio as a predictive marker for tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer." *Cancer Biomarkers* 16.3 (2016): 425-433.
194. Gallo, Monica, et al. "Lactic dehydrogenase and cancer: an overview." *Front Biosci (Landmark Ed)* 20.20 (2015): 1234-49.
195. Agrawal, Aditi, et al. "Preliminary study on serum lactate dehydrogenase (LDH)-prognostic biomarker in carcinoma breast." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 10.3 (2016): BC06.
196. Jia, Zhenya, et al. "An explorative analysis of the prognostic value of lactate dehydrogenase for survival and the chemotherapeutic response in patients with advanced triple-negative breast cancer." *Oncotarget* 9.12 (2018): 10714.
197. Namikawa, Tsutomu, et al. "Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer." *Gastric Cancer* 22.4 (2019): 684-691.
198. Ma, Ling, et al. "Prognostic factors for operable biliary tract cancer: serum levels of lactate dehydrogenase, a strong association with survival." *OncoTargets and therapy* 11 (2018): 2533.
199. Project TIN-HsLPPF. "A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma." *N Engl J Med* 329.14 (1993): 987-994.
200. Petekkaya, Ibrahim, et al. "Prognostic role of inflammatory biomarkers in metastatic breast cancer." *J BUON* 22.3 (2017): 614-622.
201. Ryberg, M., et al. "Prognostic factors and long-term survival in 585 patients with metastatic breast cancer treated with epirubicin-based chemotherapy." *Annals of oncology* 12.1 (2001): 81-87.
202. Yamamoto, Noboru, et al. "Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer." *Journal of clinical oncology* 16.7 (1998): 2401-2408.



203. Liu, Dongbo, et al. "Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis." *Cancer management and research* 11 (2019): 3611.
204. Rastogi, Priya, et al. "Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27." *Journal of Clinical Oncology* 26.5 (2008): 778-785.
205. Kong, Xiangnan, et al. "Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients." *European journal of cancer* 47.14 (2011): 2084-2090.
206. Di Cosimo, Serena, Grazia Arpino, and Daniele Generali. "Neoadjuvant treatment of HER2 and hormone-receptor positive breast cancer—Moving beyond pathological complete response." *The Breast* 23.2 (2014): 188-192.
207. Houssami, Nehmat, et al. "Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy." *European journal of cancer* 48.18 (2012): 3342-3354.
208. Spring, Laura M., et al. "Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis." *Clinical Cancer Research* 26.12 (2020): 2838-2848.